

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Obstetricia y Ginecología.



TESIS DOCTORAL

**VOLUMEN Y VASCULARIZACIÓN ANGIO-
POWER DOPPLER TRIDIMENSIONAL DE LA
PLACENTA EN RELACIÓN CON LA PAPP-A.**

Autor:

ELENA CABEZAS LÓPEZ

Directores:

Dra. Virginia Engels Calvo

Dr. Tirso Pérez Medina

Madrid, 2017

DEDICADO A:

Mi familia.

En especial a mi padre, porque sé que le encantaría verme en estos momentos.

AGRADECIMIENTOS

A Virginia Engels por la idea de este proyecto y por las horas que hemos dedicado juntas a este y a otros muchos trabajos. Por estar ahí, pasase lo que pasase y por contagiarme sus ganas de trabajar y su entusiasmo por la ginecología.

A Cristina Martínez-Payo por trasmitirme la ilusión por el diagnóstico prenatal, por darme su apoyo y por todas las ecografías y el trabajo que ha hecho con las pacientes, porque sin ella esto no hubiera sido posible.

A Chus por estar siempre pendiente de las pacientes, por su dedicación totalmente altruista, por los mensajes semanales para organizar las agendas ... porque sin ti no hubiéramos podido organizar todo este trabajo.

Al Dr. Pérez-Medina por transmitirme su espíritu investigador y por animarme a realizar la tesis.

A Luis San Frutos por enseñarme el mundo de la ginecología, desde lo básico hasta lo más complejo, por apoyarme y animarme en todo momento, por ayudarnos con los datos y por confiar siempre en mí.

A Ana Royuela por ayudarme con la estadística y con cada duda que me ha surgido.

A mis padres y a mis hermanos porque gracias a vosotros he sido capaz de llegar hasta aquí. En especial gracias a mi madre por darme su apoyo e ilusionarse con cada trabajo que he decidido hacer y por hacerlo todo tan fácil, y a mi padre, porque aunque no esté aquí siempre siento su apoyo como si lo estuviera.

A mi marido, Álex, por animarme cada día, por las palabras motivadoras, por dejarme tiempo para dedicarlo a este proyecto y a todos los que me he propuesto. Gracias por ser como eres, porque sin tu paciencia esto no sería posible.

A mis “resis” Javier Sancho, Laura Calles, Yoana Chiverto, Rocío Álvarez, Marina Antón y Marina Ronchas, porque no solo hemos sido compañeros de residencia, sino que nos hemos convertido en una pequeña familia. Porque siempre que os he necesitado estabais ahí, para lo bueno y para lo malo, porque sin vosotros la residencia no habría sido igual. Gracias por los estímulos y por el esfuerzo, porque si no hubiéramos estado tan unidos no hubiéramos conseguido terminar la tesis, porque siempre había uno de nosotros para animar al resto.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	1
I. Ultrasonografía en obstetricia	3
▪ Historia de la ultrasonografía	3
▪ Principios básicos de ultrasonidos	5
▪ Instrumentación ecográfica	9
▪ Modos ecográficos	11
▪ Principios físicos del Doppler	13
▪ Ecografía tridimensional	19
II. La placenta humana	36
▪ Introducción	36
▪ Desarrollo morfológico de la placenta humana	37
▪ Circulación útero-placentaria	39
▪ Fisiología de la circulación útero-placentaria	42
▪ Funciones placentarias	43
▪ Patología de la gestación de origen placentario	45
▪ Estudio anatómo-patológico de la placenta humana	45
III. Complicaciones de la gestación relacionadas con insuficiencia placentaria ..	46
▪ Retraso del crecimiento intrauterino	46
▪ Preeclampsia	49
▪ Prevención de las complicaciones	52
IV. Marcadores de insuficiencia placentaria	53
▪ Ecográficos	53
▪ Bioquímicos	62
▪ Combinación de marcadores	65

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	67
I. Hipótesis.....	69
II. Objetivos.....	71
3. PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS	73
I. Pacientes	75
▪ Diseño del estudio	75
II. Material y métodos	77
▪ Cálculo del tamaño muestral	77
▪ PAPP-A	77
▪ Estudio de la placenta en el primer trimestre	78
▪ Estudio de la placenta en el segundo y tercer trimestre	80
▪ Análisis de los índices de vascularización angio-Power Doppler tridimensional	82
▪ Descripción de variables	86
▪ Análisis estadístico	92
▪ Ética y legislación	93
4. RESULTADOS	95
I. Análisis descriptivo	97
▪ Descripción de las pacientes	97
▪ Descripción de las variables de primer trimestre	102
▪ Descripción de las variables de segundo trimestre	110
▪ Descripción de las variables de tercer trimestre	115
▪ Descripción de las variables tras el parto	121

II. Análisis de la reproducibilidad	125
▪ Reproducibilidad en el primer trimestre	125
▪ Reproducibilidad en el segundo y en el tercer trimestre	129
III. Análisis univariante: contraste de hipótesis	135
▪ Características de las pacientes y correlación con la PAPP-A	135
▪ Índice de pulsatilidad de arterias uterinas y correlación con la PAPP-A.....	138
▪ Grosor placentario medido por ecografía 2D en función de la PAPP-A	141
▪ Volumen placentario APD-3D en función de la PAPP-A	143
▪ Índices de vascularización placentarios APD-3D en función de la PAPP-A	147
▪ Correlación entre la posición de la placenta y la dificultad de la captura placentaria tridimensional	154
▪ Complicaciones gestacionales y correlación con la PAPP-A	156
▪ Peso fetal/neonatal y correlación con la PAPP-A	158
▪ Peso neonatal y correlación con la vascularización APD-3D.....	161
IV. Análisis multivariante	164
▪ Índice de vascularización	164
▪ Índice de flujo	165
▪ Índice de vascularización-flujo	167
5. DISCUSIÓN	169
▪ Reproducibilidad de la ecografía 3D y de los índices APD-3D	172
▪ Elección del punto de corte de la PAPP-A	179
▪ Características de las pacientes	179
▪ Arterias uterinas	179

▪ Grosor placentario 2D	180
▪ Volumen placentario 3D	181
▪ Índices de vascularización APD-3D	183
▪ Localización de la placenta	185
▪ Complicaciones gestacionales y pesos fetales / neonatales	186
▪ Relación de los índices de vascularización APD-3D a lo largo de la gestación	198
▪ Aplicabilidad clínica	198
 6. CONCLUSIONES	 199
 7. BIBLIOGRAFÍA	 203

LISTADO DE FIGURAS, GRÁFICAS Y TABLAS

LISTADO DE FIGURAS (ILUSTRACIONES)

- Figura 1. Representación de un ciclo de ultrasonidos
- Figura 2. Reflexión del sonido
- Figura 3. Refracción del sonido
- Figura 4. Transductor ultrasónico
- Figura 5. Sondas ecográficas
- Figura 6. Ecografía modo A
- Figura 7. Ecografía modo M
- Figura 8. Ecografía modo B
- Figura 9. Ecografía modo 3D
- Figura 10. Principios de la ecografía Doppler color
- Figura 11. Representación del sistema de codificación Doppler color
- Figura 12. Onda de velocidad de flujo en arteria uterina
- Figura 13. Onda de velocidad de flujo en ductus venoso
- Figura 14. Escala de colores del Power Doppler en función del número de eritrocitos
- Figura 15. Tipos básicos de movimientos en ecografía tridimensional
- Figura 16. “Volume box” situada sobre la región de interés. En este caso sobre la placenta
- Figura 17. Visualización de los planos del modo multiplanar
- Figura 18. Diferentes formas de visualizar la misma estructura en modo render
- Figura 19. Evaluación de la vascularización placentaria mediante VOCAL con modo esfera
- Figura 20. Correspondencia entre el ángulo de rotación y el número de planos para la reconstrucción manual de volumen
- Figura 21. Imagen de la función histograma en el programa VOCAL
- Figura 22. Representación esquemática de las principales etapas del desarrollo placentario humano
- Figura 23. Representación de la vascularización útero-placentaria
- Figura 24. Angiografía Power Doppler 3D a las 12 semanas de gestación que demuestra el flujo en las arterias espirales

- Figura 25. Fisiopatología de la preeclampsia
- Figura 26. Análisis del volumen placentario medido mediante ecografía tridimensional angio Power Doppler en el primer trimestre, a través del modo manual con 30º de rotación, y representación del histograma, a partir de la medida del volumen placentario
- Figura 27. Análisis del volumen placentario 3D en el segundo y en el tercer trimestre, a través del modo esfera, y representación del histograma a partir de la medida de la esfera placentaria
- Figura 28. Bland and Altman test para la reproducibilidad intra e interobservador en el primer trimestre
- Figura 29. Bland and Altman test para la reproducibilidad intra e interobservador en el segundo trimestre
- Figura 30. Bland and Altman test para la reproducibilidad intra e interobservador en el tercer trimestre

LISTADO DE GRÁFICAS

- Gráfica 1. Modificaciones de la PAPP-A a lo largo de la gestación [86]
- Gráfica 2. Distribución del porcentaje de pacientes por edad en el momento del reclutamiento
- Gráfica 3. Distribución de las pacientes según la paridad
- Gráfica 4. Distribución de las pacientes según IMC en el momento del reclutamiento.
- Gráfica 5. Distribución de las pacientes según el hábito tabáquico.
- Gráfica 6. Distribución de la PAPP-A en nuestras pacientes.
- Gráfica 7. Distribución de las arterias uterinas en el primer trimestre.
- Gráfica 8. Localización de la placenta.
- Gráfica 9. Dificultad de la captura APD-3D de la placenta en el primer trimestre.
- Gráfica 10. Volumen placentario medio medido por APD-3D en el primer trimestre de gestación.
- Gráfica 11. Cociente placentario medio (PV/CRL).
- Gráfica 12. Índice de vascularización medio en el primer trimestre.
- Gráfica 13. Índice de flujo medio en el primer trimestre.
- Gráfica 14. Índice de vascularización-flujo medio en el primer trimestre.
- Gráfica 15. Distribución de las arterias uterinas en el segundo trimestre.
- Gráfica 16. Dificulta de la captura APD-3D de la placenta en el segundo trimestre.
- Gráfica 17. Grosor placentario medio en el segundo trimestre.
- Gráfica 18. Volumen de la esfera placentaria APD-3D en el segundo trimestre.

- Gráfica 19. Índice de vascularización medio en el segundo trimestre.
- Gráfica 20. Índice de flujo medio en el segundo trimestre.
- Gráfica 21. Índice de vascularización-flujo medio en el segundo trimestre.
- Gráfica 22. Dificultad de la captura APD-3D de la placenta en el tercer trimestre.
- Gráfica 23. Grosor placentario medio en el tercer trimestre.
- Gráfica 24. Volumen de la esfera placentaria APD-3D en el tercer trimestre.
- Gráfica 25. Índice de vascularización medio en el tercer trimestre.
- Gráfica 26. Índice de flujo medio en el tercer trimestre.
- Gráfica 27. Índice de vascularización-flujo medio en el tercer trimestre.
- Gráfica 28. Categoría de peso según PFE en la ecografía de la semana 28.
- Gráfica 29. Complicaciones gestacionales.
- Gráfica 30. Categoría de peso del recién nacido según tablas de referencia.
- Gráfica 31. Distribución de la edad materna en función de la PAPP-A.
- Gráfica 32. Distribución del IMC en función de la PAPP-A.
- Gráfica 33. Distribución de las arterias uterinas categorizadas en normales y patológicas en el primer trimestre en función de la PAPP-A.
- Gráfica 34. Distribución de las arterias uterinas categorizadas en normales y patológicas en el segundo trimestre en función de la PAPP-A.
- Gráfica 35. Grosor placentario en el segundo trimestre en función de la PAPP-A.
- Gráfica 36. Grosor placentario en el segundo trimestre en función de la PAPP-A.
- Gráfica 37. Volumen placentario medido por ecografía tridimensional en función de la PAPP-A.

- Gráfica 38. Cociente placentario en función de la PAPP-A.
- Gráfica 39. Volumen de la esfera placentaria tridimensional en el segundo trimestre.
- Gráfica 40. Volumen de la esfera placentaria tridimensional en el tercer trimestre.
- Gráfica 41. Índice de vascularización APD-3D en el primer trimestre.
- Gráfica 42. Índice de flujo APD-3D en el primer trimestre.
- Gráfica 43. Índice de vascularización-flujo APD-3D en el primer trimestre.
- Gráfica 44. Índice de vascularización APD-3D en el segundo trimestre.
- Gráfica 45. Índice de flujo APD-3D en el segundo trimestre.
- Gráfica 46. Índice de vascularización-flujo APD-3D en el segundo trimestre.
- Gráfica 47. Índice de vascularización APD-3D en el tercer trimestre.
- Gráfica 48. Índice de flujo APD-3D en el tercer trimestre.
- Gráfica 49. Índice de vascularización-flujo APD-3D en el tercer trimestre.
- Gráfica 50. Dificultad de la captura placentaria APD-3D en función de la localización de la placenta en el primer trimestre.
- Gráfica 51. Dificultad de la captura placentaria APD-3D en función de la localización de la placenta en el segundo trimestre.
- Gráfica 52. Dificultad de la captura placentaria APD-3D en función de la localización de la placenta en el tercer trimestre.
- Gráfica 53. Complicaciones gestacionales en pacientes con PAPP-A normal y en pacientes con PAPP-A baja.

- Gráfica 54. Peso fetal estimado en la ecografía de la semana 28, categorizado según tablas de referencia, en pacientes con PAPP-A normal y en pacientes con PAPP-A baja.
- Gráfica 55. Peso neonatal categorizado según tablas de referencia, en pacientes con PAPP-A normal y en pacientes con PAPP-A baja.
- Gráfica 56. Índice de vascularización APD-3D a lo largo de la gestación
- Gráfica 57. Índice de flujo APD-3D a lo largo de la gestación.
- Gráfica 58. Índice de vascularización-flujo APD-3D a lo largo de la gestación.

LISTADO DE TABLAS

- Tabla1. Características de las ondas ultrasónicas y sus definiciones
- Tabla 2. Imágenes, ventajas e inconvenientes y principales usos de los distintos sistemas mecánicos de representación tridimensional
- Tabla 3. Planos de rotación, tipos de corte asociados y ejes de rotación
- Tabla 4. Valores de percentiles de PAPP-A por semanas de gestación del 1 de Enero de 2014 al 31 de Diciembre de 2015 en el Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda
- Tabla 5. Ajustes utilizados para la ecografía tridimensional
- Tabla 6. Edad de las pacientes en el momento de inclusión en el estudio
- Tabla 7. Distribución de las pacientes según el tipo de embarazo
- Tabla 8. IMC en el momento del reclutamiento
- Tabla 18. Distribución de las pacientes según el hábito tabáquico
- Tabla 9. Distribución de las pacientes según el hábito tabáquico
- Tabla 10. Distribución de las pacientes según la raza
- Tabla 11. Distribución de la PAPP-A en MoMc
- Tabla 12. Distribución de la PAPP-A categorizada en normal y baja
- Tabla 13. CRL en la ecografía de primer trimestre y días de gestación en función del CRL.
- Tabla 14. IP de uterinas en el primer trimestre
- Tabla 15. Uterinas en el primer trimestre categorizadas en normales y patológicas
- Tabla 16. Localización de la placenta en el primer trimestre

- Tabla 17. Dificultad de la captura APD-3D de la placenta en el primer trimestre
- Tabla 18. Parámetros ADP-3D del primer trimestre
- Tabla 19. IP uterinas en el segundo trimestre
- Tabla 20. Uterinas en el segundo trimestre categorizadas en normales y patológicas
- Tabla 21. Dificultad de la captura APD-3D de la placenta en el segundo trimestre
- Tabla 22. Parámetros APD-3D del segundo trimestre
- Tabla 23. Dificultad de la captura APD-3D de la placenta en el tercer trimestre
- Tabla 24. Parámetros APD-3D del tercer trimestre
- Tabla 25. Peso fetal estimado en la ecografía de tercer trimestre
- Tabla 26. Categoría de peso según PFE en la ecografía del tercer trimestre
- Tabla 27. Complicaciones durante la gestación
- Tabla 28. Enumeración de las complicaciones gestacionales
- Tabla 29. Semanas a las que se produjo el parto
- Tabla 30. Peso del recién nacido
- Tabla 31. Categoría de peso del recién nacido según el peso al nacimiento
- Tabla 32. Sexo del recién nacido
- Tabla 33. Reproducibilidad intra e inter observador en el primer trimestre
- Tabla 34. ICC y CCC intra e interobservador en el segundo y tercer trimestre de gestación
- Tabla 35. Distribución de la edad materna en función de la PAPP-A.

- Tabla 36. Distribución de las pacientes según la paridad en función de la PAPP-A
- Tabla 37. Distribución del tipo de gestación en función de la PAPP-A
- Tabla 38. Distribución del IMC en función de la PAPP-A
- Tabla 39. Distribución del hábito tabáquico de las pacientes en función de la PAPP-A
- Tabla 40. Distribución de la raza de las pacientes en función de la PAPP-A
- Tabla 41. Distribución del IP de las arterias uterinas en primer y segundo trimestre en función de la PAPP-A
- Tabla 42. Distribución de las arterias uterinas categorizadas en normales y patológicas en primer y segundo trimestre en función de la PAPP-A
- Tabla 43. Grosor placentario en el segundo y tercer trimestre en función de la PAPP-A
- Tabla 44. Volumen placentario medido por ecografía tridimensional y cociente placentario en función de la PAPP-A
- Tabla 45. Volúmenes de la esferas placentarias en el segundo y tercer trimestre en función de la PAPP-A
- Tabla 46. Índices de vascularización APD-3D en el primer trimestre
- Tabla 47. Índices de vascularización APD-3D en el segundo trimestre
- Tabla 48. Índices de vascularización APD-3D en el tercer trimestre
- Tabla 49. Correlación entre la dificultad de la captura placentaria APD-3D y la posición de la placenta en el primer, segundo y tercer trimestre
- Tabla 50. Complicaciones gestacionales en función de la PAPP-A
- Tabla 51. Tipos de complicaciones gestacionales en pacientes con PAPP-A normal y baja

- Tabla 52. Peso fetal estimado en la ecografía de la semana 28 en función de la PAPP-A
- Tabla 53. Peso fetal estimado en la ecografía de la semana 28 categorizado en grupos en función de la PAPP-A
- Tabla 54. Peso neonatal en función de la PAPP-A
- Tabla 55. Peso neonatal categorizado en grupos en función de la PAPP-A.
- Tabla 56. Datos de la ecografía tridimensional placentaria en el primer trimestre en función del peso al nacimiento.
- Tabla 57. Datos de la ecografía tridimensional placentaria en el segundo trimestre en función del peso al nacimiento.
- Tabla 58. Datos de la ecografía tridimensional placentaria en el tercer trimestre en función del peso al nacimiento.
- Tabla 59. Análisis estratificado de los datos del primer trimestre según la PAPP-A y el peso fetal al nacimiento.
- Tabla 60. Índice de vascularización APD-3D ajustado por tiempo.
- Tabla 61. Índice de vascularización APD-3D en función de la PAPP-A y del trimestre de gestación.
- Tabla 62. Índice de flujo APD-3D ajustado por tiempo.
- Tabla 63. Índice de flujo APD-3D en función de la PAPP-A y del trimestre de gestación.
- Tabla 64. Índice de vascularización-flujo APD-3D ajustado por tiempo.
- Tabla 65. Índice de vascularización-flujo APD-3D en función de la PAPP-A y del trimestre de gestación.

- Tabla 66. Resultados de estudios previos en la reproducibilidad intra e interbaservador del volumen placentario 3D y los índices de vascularización APD-3D.
- Tabla 67. Sensibilidad, valor predictivo positivo y odds ratio de los diferentes niveles de corte de PAPP-A en el primer trimestre para la predicción de preeclampsia y de fetos pequeños para edad gestacional
- Tabla 68. Resultados de estudios previos sobre la relación entre los índices de vascularización APD-3D y la RCIU
- Tabla 69. Resultados de estudios previos sobre la relación entre los índices de vascularización APD-3D y la enfermedad hipertensiva del embarazo

LISTADO DE ABREVIATURAS

LISTADO DE ABREVIATURAS

3D: tridimensional

2D: bidimensional

APD-3D: angio Power Doppler tridimensional

APP: amenaza de parto prematuro

bHCG: subunidad beta de la gonadotropina coriónica humana

CA: circunferencia abdominal

CCC: coeficiente de correlación de concordancia

CIR: crecimiento intrauterino restringido

cm: centímetro

CRL: longitud cráneo-raquis

D: velocidad diastólica

DBP: diámetro biparietal

f: frecuencia

Fe: frecuencia emitida

FD: frecuencia Doppler

FI: índice de flujo

Fig: figura

Fr: frecuencia reflejada

HTA: hipertensión arterial

Hz: Hertzio

IA: inseminación artificial

ICC: coeficiente de correlación intraclase

IMC: índice de masa corporal

IP: índice de pulsatilidad

IR: índice de resistencia

LF: longitud femur

m: metro

ml: mililitro

mm: milímetro

MHz: Megahertz

MoMc: Miliosmol corregido

N: número de casos

PAPP-A: Proteína plasmática A asociada al embarazo

PC: perímetro cefálico

PE: preeclampsia

PEG: pequeño para edad gestacional

PFE: peso fetal estimado

PPV: valor predictivo positivo

PQ: cociente placentario

PRF: frecuencia de repetición de pulso

RCIU: Retraso del crecimiento intrauterino

RPM: rotura prematura de membranas

S: velocidad sistólica

SPSS: Statistical Package for the Social Science

STATA: Data Analysis and Statistical Software

TMAX: Time average maximum velocities

V: velocidad de flujo

VFI: Índice de vascularización flujo

VI: índice de vascularización

Vm: velocidad media

VOCAL: Virtual Organ Computer-Aided Analysis

INTRODUCCIÓN

I. ULTRASONOGRAFÍA EN OBSTETRICIA

HISTORIA DE LA ULTRASONOGRAFÍA

La búsqueda constante de nuevas técnicas de imagen, así como de mejoría de las ya existentes, tiene como objetivo aportar la mejor información posible al clínico. En este sentido, la ecografía en ginecología ha experimentado un importante avance en las últimas décadas desde sus albores hacia la mitad del siglo veinte.

En 1928, Sergey y Sokolov, de la Universidad de Leningrado, y más tarde Floyd A. Firestone, de la Universidad de Michigan, trabajaron con aparatos de ultrasonidos para la detección de grietas en las estructuras metálicas. En 1941, Firestone patentó su unidad bajo el nombre de “Reflectoscope Supersónico” [1]. En 1942, un neurólogo de la Universidad de Viena, Kari Theodor Dussik, lo aplicó para estudiar el cerebro humano. A él le siguieron otros autores como Heinrich Netheler (Viena), o André Denier (París), pioneros en experimentar el uso clínico de los ultrasonidos. Pero, sin duda, fue el escocés Ian Donald quien pasó a la historia como el padre de la ecografía clínica. Donald (1910-1987) se formó como ginecólogo-obstetra en la Saint Thomas Medical School de Londres. En 1958 publicó en The Lancet el artículo más relevante en la historia de la ultrasonografía: “Investigation of Abdominal Masses by Pulsed Ultrasound”. Dicha publicación supuso el despegue de los ultrasonidos como método diagnóstico en medicina [2]. En 1961, realizó los primeros estudios sobre ecografía en modos A y B para su aplicación en el campo de la ginecología. A partir de los descubrimientos de Donald y de otros autores, la ecografía experimentó un avance imparable. En 1965 aparece el primer equipo comercial de tiempo real, el cual usaba un transductor rotatorio que reflejaba el haz ultrasónico en un espejo. Dicho equipo no tenía ningún sistema de medida integrado, se hacía manualmente sobre una fotografía sacada de la pantalla. La aparición de los ecógrafos que utilizaban transductores electrónicos simplificó mucho la exploración en Obstetricia y Ginecología [1].

En cuanto al Doppler, sus primeras aplicaciones en el campo de la ginecología y la obstetricia se limitaban a la comprobación del latido cardiaco fetal y de la posición de la placenta (1964-66). En este sentido, el equipo de Rushmer publicó en 1967 en JAMA uno de los primeros y más importantes artículos en aquellas fechas: "Clinical applications of transcutaneous ultrasonic flow detector" [3]. De estos primeros usos del Doppler se pasó, en los años 70 y 80, a la utilización del Doppler para el estudio del retraso de crecimiento intrauterino y la preeclampsia. No fue hasta 1985 cuando Chihiro Kasal y otros presentaron un trabajo realizado con imágenes de Doppler color en tiempo real, poniendo esta técnica al alcance de la medicina hospitalaria [1].

Respecto a la ecografía tridimensional, en 1974, Szilard desarrolló un sistema mecánico tridimensional (3D) para ver un feto en tres dimensiones. Brinkley y col. diseñaron un sensor de posición 3D para la sonda ecográfica con el que obtuvieron varias imágenes tomográficas de un mortinato sumergido en agua, dibujaron el contorno en forma manual y presentaron la primera imagen renderizada en 3D, en 1982 [4]. El primer sistema moderno de ecografía 3D fue desarrollado en 1986 por Baba y col. y con él se realizó la representación tridimensional de un feto vivo in útero. El desarrollo de la sonda y el escáner ecográfico 3D para tres planos ortogonales se comercializó en 1989. En los primeros años de la década de 1990 aparecieron informes sobre las aplicaciones clínicas de las imágenes en tres planos ortogonales en obstetricia. En 1991, Sohn informó que había obtenido imágenes claras con técnicas de representación volumétrica. Desde 1998, el método se hizo popular y se introdujo el concepto de imágenes tridimensionales a tiempo real. En la actualidad, cuando utilizamos el concepto de "Ecografía tridimensional" nos referimos al grupo de los nuevos métodos utilizados para decodificar la reflexión del sonido. Estos métodos incluyen la captura de imagen en superficie, la reconstrucción de los planos de dos dimensiones y, también, las imágenes en transparencia en tres dimensiones. Una de las aplicaciones de la ecografía tridimensional es evaluar la vascularización de los órganos y estructuras a través del angio-Power Doppler tridimensional usando los

índices de flujo, que son calculados a partir de datos tridimensionales formados por los voxels (la unidad básica de información de volumen) [5].

Hoy en día, la ecografía representa un método de diagnóstico insustituible en ginecología y obstetricia. A pesar de ser una técnica de aparición relativamente reciente, ha ido evolucionando a gran velocidad de manera que, en estos momentos, la aplicación clínica de la ecografía en 3 y 4 dimensiones es, sin duda, el presente y sobre todo el futuro del diagnóstico por imagen en ginecología y obstetricia.

PRINCIPIOS BÁSICOS DE LOS ULTRASONIDOS

El sonido es una onda mecánica que, al ser originada por una fuente emisora, se propaga a través de la materia, en forma de ondas. Los ultrasonidos son ondas acústicas cuya frecuencia (mayor de 20.000 Hz) se sitúa fuera del oído humano. Cuando el sonido choca contra una superficie reflectante se refleja, produciendo un eco. El sonido reflejado que vuelve y llega al foco emisor se denomina eco. La técnica de la ecografía utiliza los ultrasonidos para producir los ecos y visualizar los órganos del cuerpo humano creando imágenes que pueden ser de distintos formatos (modo M, modo B) [1].

CARACTERÍSTICAS DE LAS ONDAS ULTRASÓNICAS:

Las ondas se valoran en conjunto, en ciclos. Un ciclo se define como el trayecto de la onda entre dos puntos idénticos de éste (Figura 1).

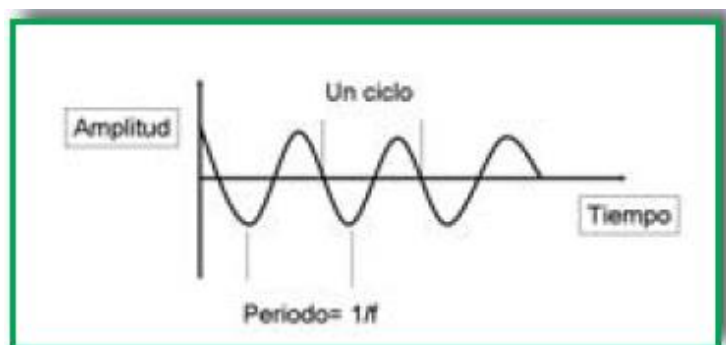


Fig 1. Representación de un ciclo de ultrasonidos.

La tabla 1 muestra las características de las ondas y sus definiciones.

CARACTERÍSTICA	DEFINICIÓN
FRECUENCIA (f)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Velocidad de los ciclos en un determinado tiempo ▪ Se mide en Hertzios (Hz): ciclo por segundo ▪ En la práctica clínica: 1-20 MHz
PERIODO (tiempo)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Tiempo que se tarda en completar un ciclo ▪ Se mide en segundos / milisegundos ▪ Inversamente relacionado con la frecuencia (1/f)
LONGITUD DE ONDA (λ)	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Distancia de un ciclo ▪ Se mide en unidades de longitud (m, cm, mm) ▪ $\lambda = \text{velocidad del sonido} / \text{frecuencia}$ ▪ Si aumenta la frecuencia, disminuye la longitud de la onda, resultando una mayor resolución axial en la imagen.
AMPLITUD	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Distancia máxima a la que una molécula es desplazada

Tabla 1. Características de las ondas ultrasónicas y sus definiciones

CARACTERÍSTICAS DE LOS ECOS DE ULTRASONIDOS:

La superficie de la piel y cada interfase de los tejidos actúan como interfases reflectantes del sonido. Estas interfases reflectantes son el resultado de una diferencia de impedancia acústica entre ambos. Es el producto de la densidad del medio y la velocidad de propagación del sonido en dicho medio. La impedancia acústica varía cuando cambian las características físicas del medio de propagación [1].

Cuando un haz de ultrasonidos atraviesa el cuerpo humano hay una serie de principios que influyen en la producción y en las características de los ecos recibidos. Los sonidos siguen las leyes de la reflexión, refracción, absorción y atenuación.

a. Reflexión:

Cuando un haz pasa por una superficie reflectante, una parte del sonido se refleja hacia la fuente emisora y otra parte continúa en el medio hasta la siguiente interfase (Figura 2).

En general, la formación de una imagen de ultrasonidos consiste sólo en ondas reflejadas en 180°. La intensidad de sonido reflejado depende de la impedancia acústica. Cuando la diferencia de impedancia es muy grande, por ejemplo, tejido blando y gas, la cantidad e intensidad del sonido reflejado es muy alto.

El ángulo de reflexión del haz depende de la superficie de la interfase que atraviesa. Si la superficie entre dos medios es uniforme, plana o larga, se produce una reflexión especular, mientras que las superficies rugosas producen múltiples ecos pequeños que se dispersan en todas la direcciones, retornando hacia la sonda poca cantidad de sonido.



Fig 2. Reflexión del sonido

b. Refracción

Es la desviación de la dirección del haz producida por la diferencia en la velocidad de propagación del sonido en los dos medios que atraviesa (Figura 3).

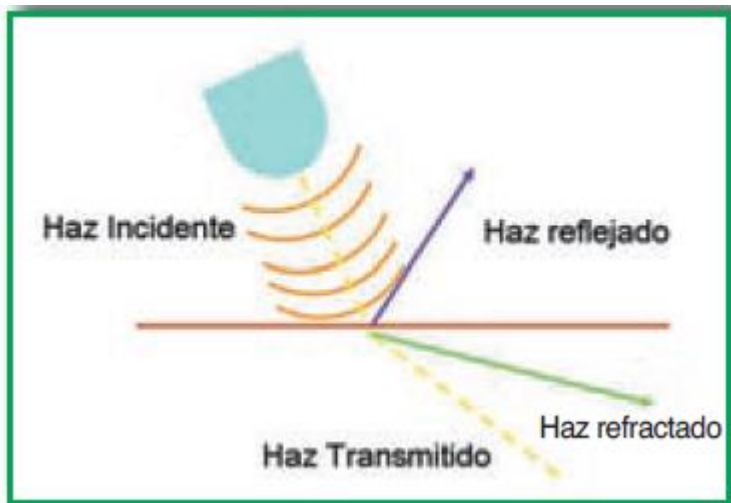


Fig 3. Refracción del sonido

c. Absorción

Es la cantidad de energía del haz consumida cuando éste atraviesa un medio, transformándose habitualmente en calor. Depende de la frecuencia de la onda (mayor absorción a mayor frecuencia), la viscosidad del medio y la capacidad de relajación de las moléculas.

d. Atenuación

Es la disminución exponencial de la intensidad del haz de ultrasonidos con la distancia recorrida. Se mide en decibelios de intensidad perdida por centímetro de tejido atravesado en profundidad. Cuanto mayor sea la frecuencia de transmisión y la profundidad (distancia recorrida), mayor atenuación existe.

INSTRUMENTACIÓN ECOGRÁFICA

Un equipo de ultrasonidos consta de tres bloques: el transductor ultrasónico o sonda, encargado de la adquisición de datos; el soporte informático y electrónico, que trata y transforma los datos obtenidos; y el monitor, que presentará los datos.

TRANSDUCTOR ULTRASÓNICO:

Los componentes del transductor son la superficie, los cristales piezoeléctricos, la lente, el adaptador de impedancia, el amortiguador, el casco exterior, el cable y el conector (Figura 4).

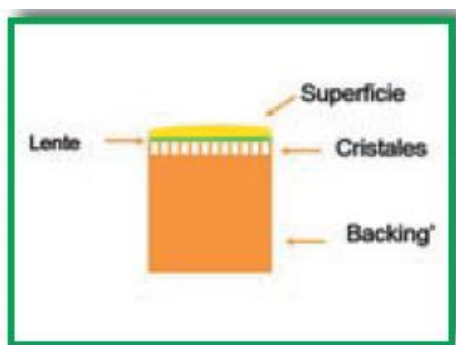


Fig 4. Transductor ultrasónico

Los transductores pueden ser de dos tipos: mecánico con focalización fija o electrónico con activación global de los cristales y, por tanto, con focalización mecánica que permite una imagen más uniforme.

Existen varios tipos de sondas ecográficas, con diferente aplicabilidad. Las **sondas convexas** suelen utilizarse en ecografía abdominal y se aplican al estudio de la ginecología y obstetricia; las **endocavitarias micro convex** se emplean igualmente en ginecología para exploraciones transvaginales y transrectales; las **lineales** son utilizadas para realizar exploraciones mamarias, mientras que las **sondas vector** se usan para cardiología. Finalmente, estarían las sondas especiales para adquisición de volúmenes en 3 dimensiones (3D) y en 4 dimensiones o tiempo real denominadas **sondas estacionarias** (Figura 5).



Fig 5. Sondas ecográficas

SOPORTE INFORMÁTICO Y ELECTRÓNICO:

Es la parte que controla el transductor y que trata, modifica, analiza y permite efectuar operaciones sobre los datos obtenidos.

MONITOR:

Este bloque se encarga de presentar los datos. Normalmente es el monitor del ecógrafo.

MODOS ECOGRÁFICOS

MODO A:

Es unidimensional. Representa los impulsos provocados por los ecos en forma de picos (Figura 6). En obstetricia fue el primer método que dispuso Ian Donald en sus trabajos iniciales con la técnica. Después, se conservó el modo A como sistema de medición complementario al modo B ya que se podía medir el tiempo entre los picos (dividiendo por el valor de propagación medio de los ultrasonidos).

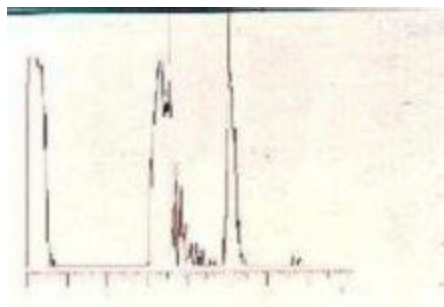


Fig 6. Ecografía modo A

MODO M:

Es bidimensional. Los movimientos de los órganos estudiados quedan registrados como ondulaciones (Figura 7). Se desarrolló para el estudio de estructuras cardiacas. Permite calcular los tiempos de las aceleraciones, deceleraciones o cualquier otro tipo de movimiento.

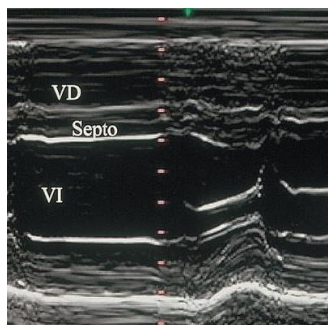


Fig 7. Ecografía modo M

MODO B:

Es un modo bidimensional estático que permite la obtención de imágenes anatómicas en ecografía (Figura 8).



Fig 8. Ecografía modo B

MODO 3D:

Es un modo de adquisición tridimensional (Figura 9). Para ello, podemos adquirir datos en tres planos de forma manual, si disponemos de un sensor que nos integra los datos del desplazamiento del transductor (esto genera errores importantes y necesita una reconstrucción elaborada) o de forma mecánica, moviendo un transductor electrónico sobre su tercer eje (modo de elección en la actualidad). Una vez que hemos analizado los datos hay que representarlos, lo cual podemos hacerlo por los elementos de superficie, en representación de tres planos simultáneos (presentación ortogonal) o en representación volumétrica.



Fig 9. Ecografía modo 3D

PRINCIPIOS FÍSICOS DEL DOPPLER

Actualmente, la exploración ecográfica mediante Doppler se ha integrado en el diagnóstico y seguimiento obstétrico. Éste nos permite el estudio hemodinámico y nos proporciona información adicional cuando está correctamente optimizado.

El principio del Doppler es el análisis del cambio en las ondas sónicas reflejadas (ecos) por estructuras en movimiento que son, en general, células sanguíneas. Los ultrasonidos son emitidos en forma de pulsos; si a lo largo del trayecto chocan con un flujo en movimiento, se genera una onda ultrasónica que se reflejará con una velocidad diferente a la que tenía cuando se emitió, siendo la frecuencia la variable principal en el Doppler color velocidad. A partir de la fórmula de la Frecuencia Doppler (FD), podemos establecer la diferencia entre la frecuencia reflejada (Fr) y la frecuencia emitida (Fe), y podemos despejar la velocidad (V).

$$FD = Fr - Fe = 2Fe \cdot V \cdot \cos \alpha / c \qquad V = FD \cdot c / 2Fe \cdot \cos \alpha$$

La señal Doppler depende de:

- La velocidad del flujo (V) que es proporcional a la frecuencia Doppler (FD).
- La frecuencia emitida (Fe) o frecuencia del ultrasonido.
- El ángulo de insonación (α) que forma el haz ultrasónico con la superficie reflectora.
- Una constante de transmisión de los ultrasonidos en el tejido (c).

En consecuencia, si conocemos la diferencia entre las frecuencias de la onda emitida y reflejada, y el ángulo de insonación, podemos calcular la velocidad a la que se mueve una célula sanguínea sobre la que se ha hecho incidir un haz ultrasónico (Figura 10).

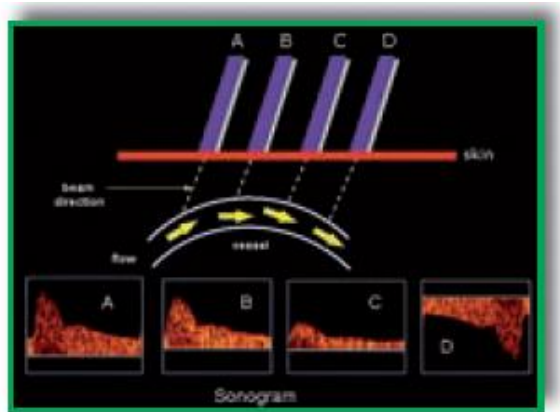


Fig 10. Principios de la ecografía Doppler color

Cuando la frecuencia de recepción es mayor que la de emisión, el flujo se acerca a la sonda, es positivo. Por el contrario, el flujo es negativo cuando se aleja de la sonda, es decir, cuando la frecuencia de emisión es mayor que la de recepción.

Los equipos Doppler presentan filtros de alta y baja frecuencia para eliminar las señales de movimiento provenientes de los tejidos y de las paredes de los vasos.

Existen dos tipos de Doppler, el continuo y el pulsado. El Doppler continuo se caracteriza por la emisión continua de ondas de emisión y recepción y no es capaz de determinar a la profundidad a la que se encuentran los vasos. Es muy útil en cardiología, donde se usa para medir altas velocidades en vasos como las carótidas. El Doppler empleado en ginecología y obstetricia es el pulsado, que se caracteriza por la emisión pulsátil de las ondas acústicas, permitiendo medir la profundidad del vaso. Puede visualizarse en forma de Doppler color o de Power Doppler.

DOPPLER COLOR:

La señal Doppler color se codifica sobre las imágenes en modo B en tiempo real en forma de píxeles de diferentes colores, según los cambios de frecuencia provocados por el movimiento del flujo. El flujo que se **acerca** al transductor se codifica en color **rojo**, mientras que el flujo que se **aleja** de la sonda se codifica en **azul**. El flujo

turbulento de altas velocidades se codifica en la gama de colores **amarillo-verde** (Figura 11).

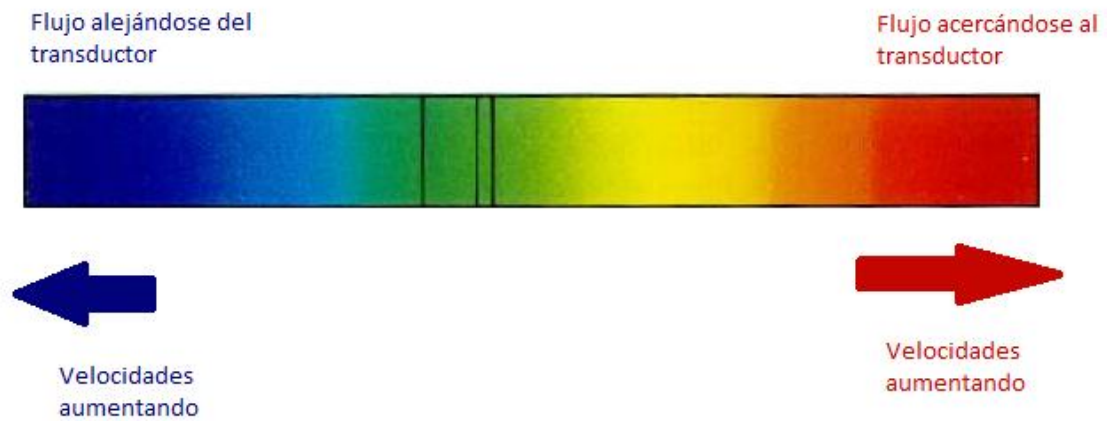


Fig 11. Representación del sistema de codificación Doppler color.

Los factores que afectan al Doppler color son la potencia acústica, la selección de frecuencias, la región de interés, el foco y la posición del transductor respecto al vaso.

DOPPLER ESPECTRAL:

Se define como la codificación de la señal Doppler en forma de onda sonográfica. Se obtienen ondas de velocidad de flujo que se representan en un eje de coordenadas, con la frecuencia en el eje de ordenadas y el tiempo en el eje de abscisas. Proporciona información sobre el cambio de la velocidad de flujo del vaso a lo largo del ciclo cardíaco.

Para obtener una onda de flujo, se visualiza el vaso en modo B y se procede a la obtención de la onda de flujo, intentando que el ángulo de insonación entre el vaso y el transductor sea el menor posible. Una onda nítida con 3-5 ondas idénticas es suficiente para realizar en ella las mediciones que estimemos necesarias.

Las mediciones derivadas del Doppler pulsado pueden ser cuantitativas (medida del flujo sanguíneo), semi-cuantitativas (índices) y cualitativas (dirección del flujo).

- El análisis cuantitativo contempla la valoración de velocidades absolutas: Velocidad Sistólica (S), Velocidad Diastólica (D), y Velocidad Media (Vm).
- Para la valoración semi-cuantitativa se han propuesto diversos índices fluxométricos, que relacionan la máxima frecuencia sistólica (S) con la telediastólica (D). Estos índices tienen las siguientes ventajas: son independientes del ángulo de insonación; se correlacionan bien con el grado de resistencia, que se refleja en los dos componentes de la onda de velocidad de flujo, pero fundamentalmente en su componente diastólico; y son de cálculo simple.

Los índices fluxométricos más utilizados son:

a. **Índice de Resistencia o de Pourcelot (IR):** $S-D/S$

Su valor oscilará entre 0 (máxima conductancia) y 1 (máxima impedancia).

b. **Índice de Pulsatilidad (IP):** $S-D / \text{Velocidad media}$

c. **Índice sístole diástole:** S / D .

d. **Pico de Velocidad máxima sistólica y Pico de velocidad máxima diastólica.**

e. **TMAX (Time averaged maximum velocities):** Media aritmética entre las velocidades máxima que nos proporciona el ecógrafo.

DOPPLER ENERGÍA O POWER DOPPLER:

El Power Doppler color se caracteriza por eliminar la variable frecuencia y por limitarse a cuantificar los flujos en función de su amplitud. De esta manera, consigue disminuir la dependencia del ángulo de insonación, a la vez que se eliminan algunos artefactos del Doppler velocidad como el aliasing, que es un artefacto de frecuencia.

Si bien el Power Doppler no proporciona información alguna sobre la velocidad o la dirección de los flujos, si es capaz de cuantificar la cantidad de sangre que pasa por un tejido en un determinado momento. La representación de las escalas de energía, o lo que es lo mismo, de la cantidad de eritrocitos o intensidad de sangre que pasa por el tejido, se realiza en una escala de colores (Figura 14).

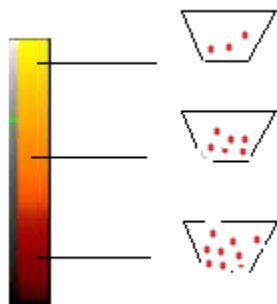


Fig 14. Escala de colores del Power Doppler en función del número de eritrocitos.

Las características del Power Doppler son el aumento de la sensibilidad, descubre flujos de muy bajas velocidades y bajo volumen, no existe limitación por artefactos debidos a la frecuencia y la amplitud de la energía solo está relacionada con los ecos (no con los ruidos).

ECOGRAFIA TRIDIMENSIONAL

INTRODUCCIÓN

La ecografía tridimensional, nace de la necesidad de subsanar las limitaciones de la ecografía bidimensional (2D). En efecto, la ecografía 2D es una excelente técnica de diagnóstico, no invasiva, barata y de fácil acceso. No obstante, no deja de tener algunos problemas como los enumerados a continuación:

- **Subjetividad:** A pesar de que cada vez hay mayor estandarización de la exploración ecográfica y del establecimiento de puntos de corte para delimitar lo normal de lo patológico, ciertos parámetros de la valoración ecográfica bidimensional, siguen siendo ciertamente subjetivos.
- **Explorador dependiente:** El diagnóstico ecográfico depende fundamentalmente de la realización de cortes durante la exploración. Existen estándares para hacer las exploraciones (AIUM guidelines) pero, indudablemente, la realización de dichos cortes depende en gran medida del explorador.
- **On line:** La ecografía convencional es probablemente la única técnica de diagnóstico por imagen que exige la realización inmediata de un informe, sin que haya tiempo para realizar una revisión a posteriori de las imágenes.

Las teóricas aportaciones de la ecografía tridimensional frente a la ecografía convencional son las siguientes:

- Nace de las limitaciones de la 2D.
- Permite visualizar cualquier plano dentro de un órgano pélvico independientemente de la orientación de la sonda en el momento de adquirir el volumen. La sonda no se mueve, pero el transductor realiza un barrido dentro de toda la región de interés o “Volume box”.

- Gracias a la función histograma (que se explicará a continuación), se puede cuantificar con mucha precisión la vascularización del área estudiada.
- Es equiparable con la Resonancia Magnética, ya que:
 - permite almacenar volúmenes, con lo cual el estudio puede ser postergado, *off line*. Asimismo, el explorador puede interactuar con los volúmenes y revisar cualquier plano.
 - permite la navegación en el interior de los órganos.
 - Modo multiplanar: 3 planos perpendiculares entre sí; con el añadido del PLANO CORONAL.

Se puede decir que la ecografía tridimensional se comporta como una Resonancia Magnética de bolsillo, con las ventajas de ser más barata y más accesible. Por otra parte, teóricamente la técnica es más *explorador independiente* ya que la máquina es la encargada de realizar todo el barrido independientemente del corte del que se parta. Asimismo, sería una técnica más *objetiva* al permitir un estudio global de la región de interés y no por planos, como en la ecografía bidimensional. Esto último es particularmente válido en el estudio de la vascularización puesto que el angio-Power Doppler-3D nos permite un estudio completo del árbol vascular.

Por tanto, como conclusión, algunas de las ventajas de la ecografía tridimensional con respecto a la ecografía bidimensional son:

- Muestra una imagen tridimensional.
- Muestra una sección específica.
- Efectúa mediciones en el espacio tridimensional (incluidas mediciones de volumen).
- Muestra una imagen de flujo sanguíneo en 3D.
- Graba, copia y transmite toda la información en 3D.
- Permite reevaluar un conjunto de datos 3D guardados sin la presencia del paciente.

Queda por demostrar si realmente es aplicable a la práctica clínica diaria y cuál es su utilidad real en los diferentes campos de la ginecología. En el caso que nos ocupa la pregunta concreta es hasta qué punto es útil la ecografía tridimensional en el estudio de la placenta. Más adelante, se realizará una revisión exhaustiva de la bibliografía existente hasta la fecha en lo referente a este punto.

ASPECTOS TÉCNICOS DE LA ECOGRAFIA TRIDIMENSIONAL:

- **Adquisición de datos y reconstrucción de volúmenes.**

- a. Modo manual.

Actualmente, las ecografías tridimensionales se obtienen directamente gracias a la existencia de las sondas estacionarias, que permiten la captación inmediata de volúmenes. Sin embargo, en una primera etapa del desarrollo de la ecografía tridimensional, los volúmenes orgánicos se reconstruían partiendo de imágenes seriadas ecográficas en modo B, en lo que se llamaba adquisición de datos en modo manual. Estas imágenes, junto con los datos de posición, se almacenaban en un ordenador para más tarde reconstruir las imágenes 3D. A continuación, se recordarán las características técnicas de las ecografías tridimensionales primitivas, para tratar de comprender mejor el fundamento de la técnica actual.

Para obtener una imagen por ecografía tridimensional, lo primero es la adquisición de datos. Para obtener una buena calidad de imagen en ecografía 3D, se deben considerar tres factores fundamentales en la técnica de exploración bidimensional:

- Debe ser rápida, para así evitar artefactos de movimiento.
- Debe estar correctamente calibrada, para evitar distorsiones y permitir medidas exactas.
- Debe realizarse en las mejores condiciones de comodidad posibles, para así evitar obstáculos en la exploración.

Los tres tipos básicos de movimientos son el lineal (imágenes en paralelo), el movimiento de inclinación (cortes en cuña o abanico) y el rotacional (imágenes en hélice) (Figura 15). A cada uno de estos sistemas mecánicos le corresponden unas determinadas aplicaciones y cada uno tiene sus ventajas y sus inconvenientes (Tabla 2).

Figura 15. Tipos básicos de movimientos en ecografía tridimensional.

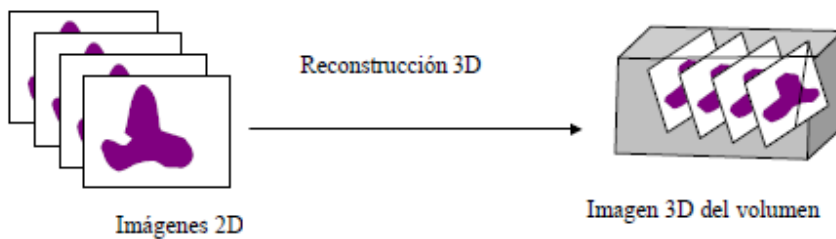


Fig 15.1. Esquema de exploración lineal.

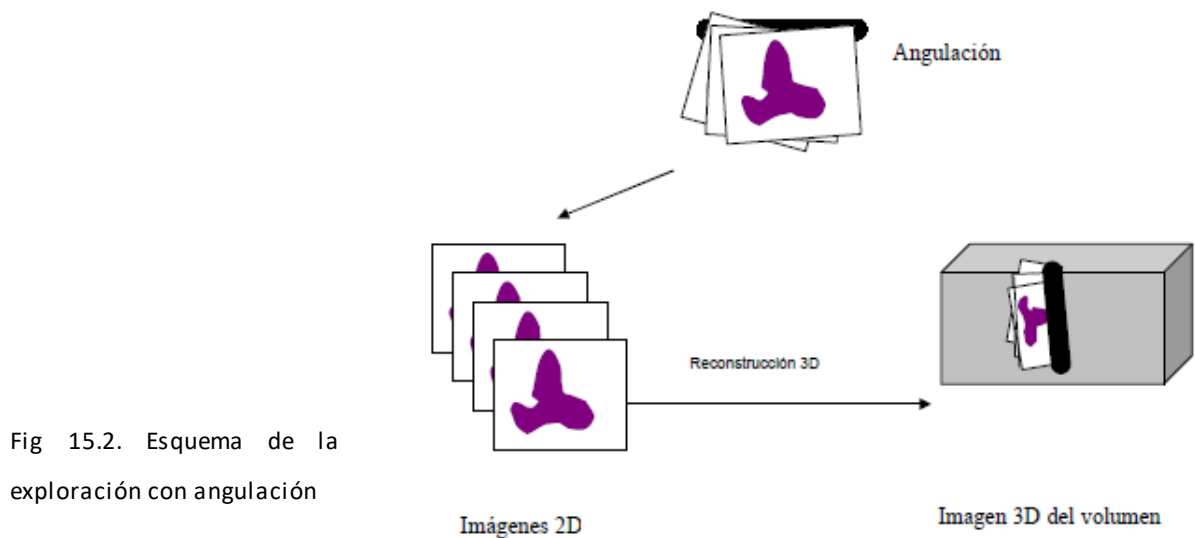


Fig 15.2. Esquema de la exploración con angulación

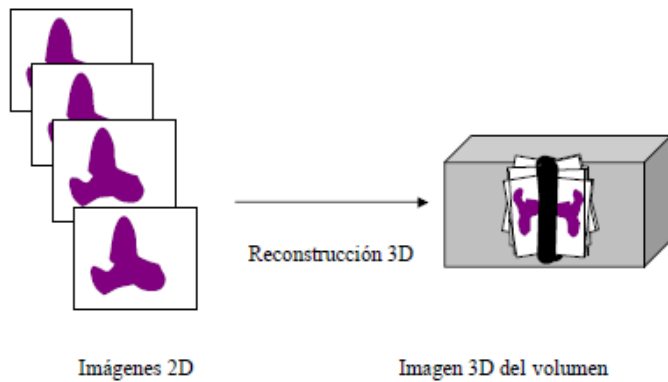


Fig 15.3. Esquema de la exploración con rotación.

Tipo de sistema	IMÁGENES	VENTAJAS	INCONVENIENTES	USOS
LINEAL	Paralelos, a intervalos iguales.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geometría simple, fácil reconstrucción en 3D. ▪ Angulación fácil de interpretar en estudios Doppler. 	Mecanismo voluminoso	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Mama ▪ Vascular
INCLINACIÓN	En abanico, a intervalos angulares iguales.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Geometría simple, fácil reconstrucción en 3D. ▪ Mecanismo compacto. 	La resolución empeora con la profundidad.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Obstetricia ▪ Abdomen ▪ Próstata
ROTACIÓN	En hélice, a intervalos angulares iguales.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ideal para estudios transcavitarios. ▪ Mecanismo compacto. 	Cualquier movimiento en el eje de rotación genera artefactos en el centro de la imagen.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Ginecología ▪ Próstata

Tabla 2. Imágenes, ventajas e inconvenientes y principales usos de los distintos sistemas mecánicos de representación tridimensional.

Una vez adquiridas las imágenes en 2D, y tras determinar su posición y su orientación relativa en el espacio, se pueden reconstruir los datos 3D, mediante la colocación de cada imagen 2D en su posición relativa correcta, con respecto al resto de las imágenes. La reconstrucción se realiza con dos métodos distintos, uno basado en las características de las imágenes y otro basado en los vóxel (unidad cúbica que compone un objeto tridimensional).

- *Reconstrucción basada en las características de las imágenes:*

Las imágenes 2D se analizan identificando las características deseadas en cada una de ellas.

La principal ventaja de este método es que, al reducir los datos de la 3D a la simple descripción de contornos, se reduce de forma importante la cantidad de información. Además, este método aumenta artificialmente el contraste entre las diferentes estructuras lo que lleva a una mejor apreciación de la anatomía. Sin embargo, con este método de reconstrucción se pierde gran cantidad de información sutil de los órganos estudiados. Otros inconvenientes son lo tedioso del proceso de reconstrucción manual y la necesidad de un gran contraste en los tejidos estudiados para evitar artefactos y falsa información. Sigue siendo útil para la medición de estructuras llenas de líquido.

- *Reconstrucción basada en los vóxel:*

Utiliza las imágenes 2D para reconstruir un volumen basado en los vóxel (parrilla 3D de píxel). Para ello, se coloca cada píxel de la imagen 2D en la localización geométrica de la matriz de volumen 3D.

Con este método se conserva, sin pérdidas, toda la información original de manera que pueden generarse siempre las imágenes 2D originales. Sin embargo, si el volumen no se explora adecuadamente y entre las imágenes adquiridas quedan huecos mayores que la mitad de la resolución, el proceso de interpolación rellenará los huecos con una información que no representa la anatomía real. Con este proceso se manejan archivos de datos 3D muy amplios y, por lo tanto, difíciles de procesar y de almacenar.

b. Modo automático.

Actualmente, la obtención de volúmenes se hace de forma automática, gracias a la aparición de las sondas estacionarias, que permiten un barrido del órgano a estudio sin necesidad de mover la sonda. Es la adquisición de volúmenes en modo automático [6]. Para realizar una ecografía en 3D con los ecógrafos actuales se debe partir de la imagen en modo B, posteriormente se centra la “Volume box” (figura 16) sobre la región de interés que se desea estudiar para finalmente iniciar el barrido sin necesidad de mover la sonda. Con este método de adquisición de volúmenes, las imágenes adquiridas son mucho más precisas.

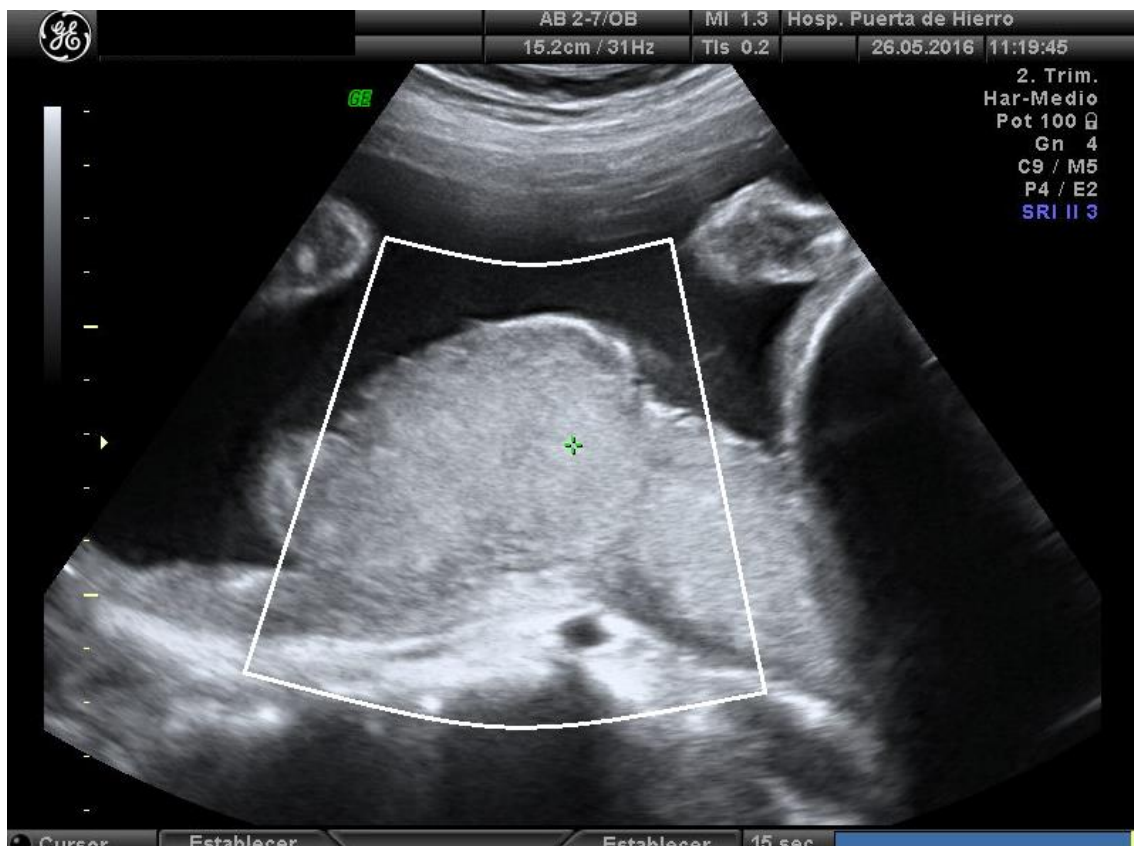


Figura 16. “Volume box” situada sobre la región de interés. En este caso sobre la placenta.

▪ **Ajustes básicos en la obtención de una imagen tridimensional**

Son fundamentalmente cuatro ajustes básicos, que deben realizarse en el interior de la “caja” que aparecerá en la pantalla, una vez habilitada la función 3D. Estos ajustes son:

- Tamaño: debe englobar la región de interés (ROI), teniendo en cuenta que, a mayor amplitud, mayor tiempo de adquisición y mayor tamaño de archivo.
- Posición: la línea superior de la caja debe situarse alineada con la superficie que se quiera obtener.
- Ángulo de barrido: debe englobar todo el volumen con el menor ángulo posible.
- Calidad de la muestra: cuanto mayor sea la resolución, mayor el tamaño del volumen y mayor el tiempo de adquisición.

▪ **Visualización volumétrica**

Para que un conjunto de datos 3D pueda ser visualizado en una pantalla bidimensional debe ser procesado por un ordenador a través de lo que se denomina visualización de volumen. Los modos para visualizar volúmenes son:

a. Modo multiplanar

Es el modo de representación más característico y utilizado en ginecología. Está constituido por los 3 planos ortogonales y por la reconstrucción volumétrica del órgano. Los planos son el A o longitudinal, el B o transversal y el C o coronal (Figura 17).

- El plano A se representa en la esquina superior izquierda de la pantalla y corresponde con el plano de adquisición; es el plano en el que la sonda efectúa el barrido, y cuya imagen coincide con la que veríamos en una ecografía 2D.

- El plano B se representa en el cuadrante superior derecho y corresponde con la imagen transversal al plano A. Esta imagen es la que se obtiene en ecografía 2D girando 90° la sonda sobre su eje vertical.
- El plano C se representa en el cuadrante inferior izquierdo, que es el plano coronal con respecto al A. Éste último plano no se visualiza directamente durante la exploración, más bien se trata de una reconstrucción por parte del ordenador realizada a partir de los otros dos planos.

La correspondencia entre planos está asegurada por el punto centro planar. Se trata de un punto que se encuentra en los tres planos y representa el mismo punto del espacio en todos ellos.

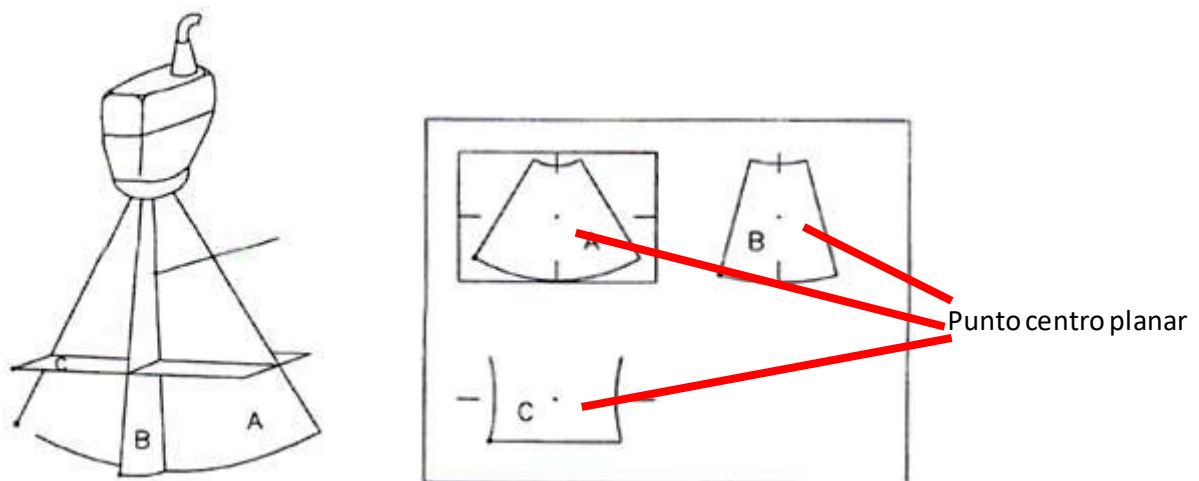


Figura 17. Visualización de los planos del modo multiplanar.

El cuadrante inferior derecho queda reservado para representar la reconstrucción tridimensional según la modalidad que se haya elegido. Aunque la reconstrucción 3D puede resultar muy espectacular, es la navegación multiplanar la que proporciona la información más valiosa para el diagnóstico ecográfico, tanto en Obstetricia como en Ginecología.

b. Modo render

La visualización en modo render ofrece diferentes imágenes de la reconstrucción tridimensional del órgano. Nos brinda la posibilidad de “navegar” dentro de las estructuras (Fig 18). Se caracteriza por proporcionar información sobre profundidad y relaciones espaciales, dar imágenes realistas y fácilmente comprensibles, tener múltiples modos de representación y ser útil en la visualización interna.

- *Renderización de superficie:* permite obtener una imagen tridimensional superficial del objeto para lo cual se obtiene un conjunto de datos 3D de menos tamaño a partir del conjunto de datos original, para eliminar, en la mayor medida posible, las partes innecesarias que rodean al objeto.
- *Renderización de volumen:* el conjunto de datos 3D se proyecta directamente sobre un plano de proyección. Se trazan planos para cada pixel en el plano de proyección, dentro del conjunto de datos 3D, y se determina el brillo de cada pixel en base a los valores de gris de los vóxeles correspondientes a cada rayo. Es posible obtener una imagen 3D de los flujos sanguíneos utilizando el Doppler color o el Power Doppler.

Es posible el rastreo del haz ultrasónico en tiempo real realizando una ecografía tridimensional y una renderización de volumen simultáneamente. Con este método no se requiere la reconstrucción de un conjunto de datos 3D, sino que la imagen tridimensional siempre aparece tal y como es vista por la sonda.

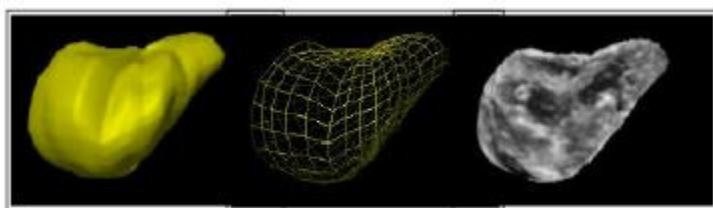


Figura 18. Diferentes formas de visualizar la misma estructura en modo render.

▪ **Artefactos en ecografía tridimensional:**

Algunos artefactos son los mismos que en la ecografía bidimensional:

- Peristaltismo vesical
- Movimiento del paciente, del órgano
- Pulsatilidad vascular
- Reverberación, refracción, atenuación, imágenes especulares,...

Otros, en cambio, son intrínsecos a la técnica 3D:

- Artefactos en la adquisición de volúmenes: movilidad de la mano del explorador.
- Artefactos en el modo render: eliminación de estructuras importantes en los límites de la región de interés, artefactos por estructuras adyacentes (sombras...).
- Artefactos en la edición.

Otros problemas asociados a la ecografía 3D:

- Tamaño insuficiente del “Volume box” de la sonda vaginal para la estructura a estudiar.
- Problemas en la orientación espacial en la pelvis [6,7].

PROGRAMA VOCAL: Virtual organ computer-aided analysis.

▪ **Definición del programa VOCAL:**

El programa VOCAL es una aplicación de software, dentro del programa 4D View, que permite el estudio de los volúmenes orgánicos previamente obtenidos mediante ecografía tridimensional y almacenados en el disco duro del ecógrafo o de un ordenador. La palabra VOCAL es un acrónimo (del inglés **V**irtual **O**rgan **C**omputer-aided **A**na**L**ysis) que define las funciones del programa, es decir, es el análisis virtual asistido por ordenador de los volúmenes adquiridos. Cuando se combina con la angiografía Power Doppler tridimensional y se aplica la función histograma nos ayuda a cuantificar la vascularización calculando los índices angio-Power Doppler tridimensionales (APD-3D).

Una vez obtenido el volumen, o recuperado de la base de datos, se visualiza la representación ortogonal de sus planos, y se selecciona la imagen sobre la que se realizaran las rotaciones. Posteriormente se aumenta con el cursor de magnificación la imagen, tanto como se pueda, siempre que el tamaño final no dificulte la realización de las rotaciones. El siguiente paso es seleccionar el método de trazado de los contornos para la generación de volumen, pudiendo elegir el modo esfera o el modo manual.

1. Modo **ESFERA** de cálculo de volúmenes mediante el programa VOCAL:

Consiste en la selección automática de un volumen con forma de esfera en una zona del órgano estudiado que se considere de interés (figura 19). Podemos desplazar los extremos de los ejes de rotación para determinar el diámetro máximo de la esfera, e incluir únicamente la región que nos interese valorar. Tiene la ventaja de la sencillez con la que se obtiene el volumen aunque, al tratarse de una forma esférica predeterminada e inamovible, sólo resulta útil en determinados casos en los que no es necesario o no es posible (por cuestiones de tamaño por ejemplo) estudiar el volumen completo del órgano y obtenemos una muestra a modo de “biopsia virtual”. Así, este método de obtención de volúmenes ha resultado de utilidad en el cálculo de la vascularización placentaria [8].

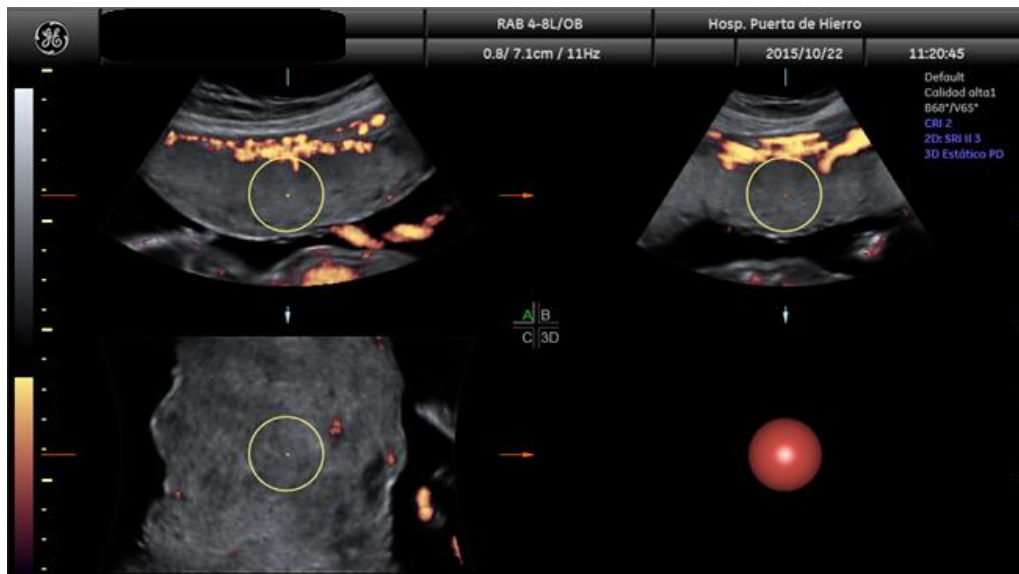


Figura 19. Evaluación de la vascularización placentaria mediante VOCAL con modo esfera.

2. Modo **MANUAL** de cálculo de volúmenes mediante el programa VOCAL:

El operador debe trazar un determinado número de contornos de la imagen bidimensional en el plano seleccionado, con el objeto de generar el volumen. A continuación se exponen los pasos a seguir:

- Selección del plano de rotación

En primer lugar, se debe seleccionar el **plano de referencia** a partir del cual se realizará la reconstrucción tridimensional del volumen estudiado usando el modo manual. Los planos de rotación, así como el tipo de corte necesario para cada plano y el eje de rotación se describen en la Tabla 3. Cabe destacar que el plano C o coronal es el único que no se obtiene mediante ecografía bidimensional además de ser el único cuyo eje de rotación en el espacio es longitudinal. Como se ha dicho anteriormente, gracias a la presencia de este plano, la ecografía tridimensional se comporta como “una resonancia magnética de bolsillo”.

Plano de rotación	Tipo de corte	Eje de rotación
Plano A	Longitudinal	Anteroposterior
Plano B	Transversal	Anteroposterior
Plano C	Coronal	Longitudinal

Tabla 3. Planos de rotación, tipos de corte asociados y ejes de rotación.

- Selección del paso de rotación:

Una vez seleccionado el plano de rotación, el siguiente paso es elegir el **paso de rotación**, es decir, el ángulo entre cada uno de los cortes en los que se va a delimitar o dibujar el contorno del órgano a estudio. Así pues, según el paso de rotación seleccionado, se necesitará un determinado número de cortes para la reconstrucción volumétrica. Teniendo en cuenta que partimos de un espacio con 360°, y que cada corte en este espacio está dividido en dos partes iguales a nivel del eje de rotación, el número de cortes para cada ángulo de rotación es el resultado de dividir 180° por el ángulo del paso de rotación. De esta manera, para ángulos de rotación de 6°, 9°, 15° y 30°, corresponden respectivamente a 30, 20, 12 y 6 cortes (figura 20). Una vez realizado el trazado manual del contorno del órgano en todos los planos, el programa VOCAL calcula automáticamente el volumen en ml o cm³.

En general, cuanto mayor sea el paso de rotación seleccionado, el volumen se obtendrá de un mayor número de planos y la medición será más precisa; sin embargo, dado que cuantos más planos se contornean más tiempo se gasta en la práctica clínica y que tratar de conocer el número más pequeño de planos que se necesita trazar para evaluar una estructura con una precisión adecuada.

Nowak et al en 2008 [9] compararon el método multiplanar con el VOCAL (ángulos de rotación de 12 y de 30 grados) para evaluar los

volúmenes placentarios en el primer trimestre de la gestación, concluyendo que los métodos son concordantes, pero el VOCAL de 30º es más práctico y rápido de realizar, y tan exacto como los otros métodos.

El volumen placentario (PV) aumenta con el aumento de la longitud cráneo-caudal del embrión (CRL). Para comparar tamaños placentarios a través de diferentes valores de CRL, se podría calcular el cociente placentario ($PQ = PV/CRL$) [10]. El PQ representa un método simple para comparar placentas de diferente edad gestacional.

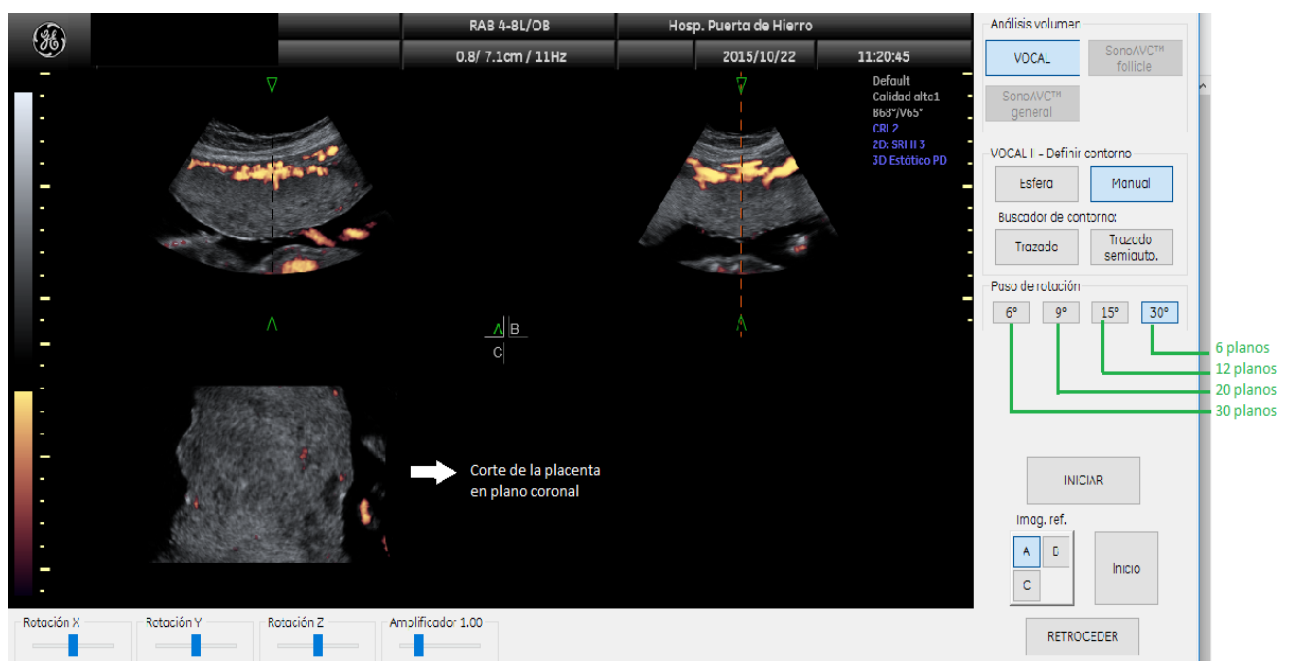


Figura 20. Correspondencia entre el ángulo de rotación y el número de planos para la reconstrucción manual del volumen.

- **Histograma**

El histograma VOCAL es la representación en un eje de ordenadas y la cuantificación de los “voxels” del volumen trazado. El histograma VOCAL diferencia los voxels de grises y los voxels de color, lo que posibilita la cuantificación de la vascularización de un órgano o región de interés [5].

Los “voxels” son las unidades de volumen que almacenan toda la información de la escala de grises y color mediante una escala de intensidad entre 0 y 100. El histograma VOCAL utiliza unos algoritmos que calculan automáticamente los valores de los voxels de grises y de los voxels color del volumen VOCAL, determinando así un índice de grises y tres índices Power Doppler que sirven para evaluar cuantitativamente la vascularización.

- El **índice de vascularización (VI)** mide el número de voxels color en el volumen estudiado, representando de esta manera el número de vasos en el tejido y expresándolo como un porcentaje (0-100). Por tanto, se asemejaría a la densidad vascular.
- El **índice de flujo (FI)** es el valor promedio del color en todos los voxels color del volumen VOCAL, por lo que representa la intensidad media del flujo sanguíneo en una escala entre 0 y 100.
- El **índice vascularización-flujo (VFI)** es el valor promedio del color en todos los voxels grises y color del volumen VOCAL estudiado, representando de esta forma tanto los vasos como la intensidad del flujo sanguíneo en una escala entre el 0 y el 100. Este último parámetro da una medida de la perfusión tisular en el volumen estudiado.

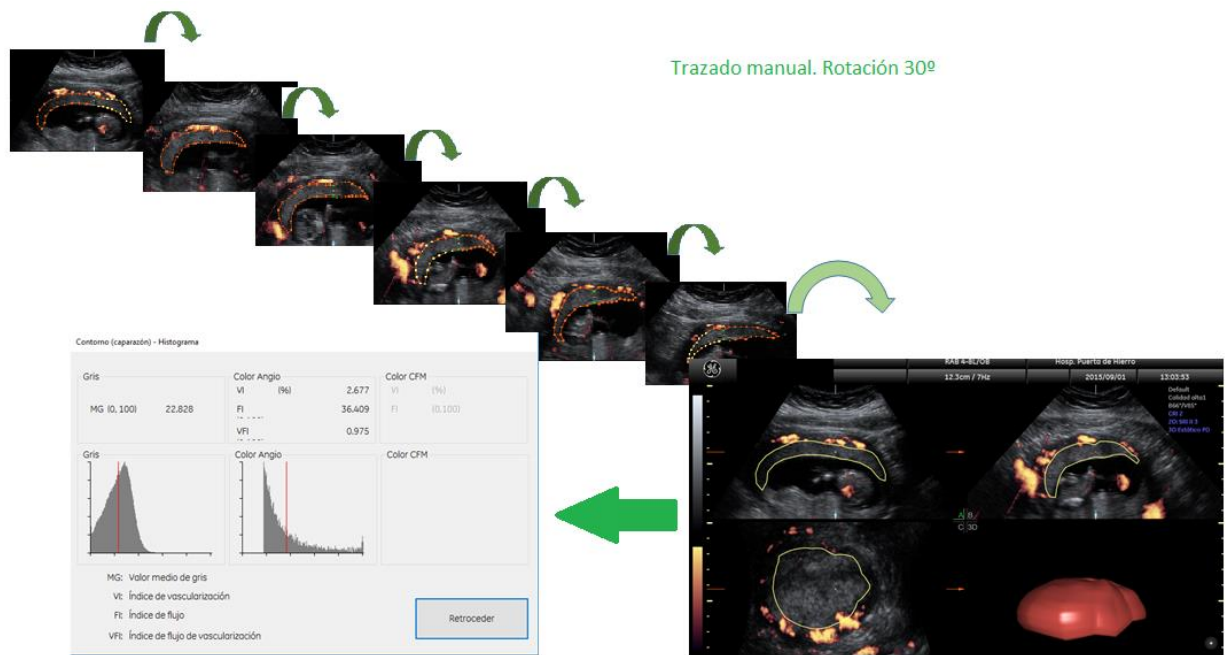


Figura 21. Imagen de la función histograma en el programa VOCAL.

ASPECTOS PRÁCTICOS DE LA ECOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL

La ecografía tridimensional y los índices de vascularización APD-3D se han utilizado para diversos aspectos en Ginecología y Obstetricia, como en el estudio de la reserva ovárica, de las masas anexiales, de las malformaciones congénitas del útero, del endometrio, del suelo pélvico, de las malformaciones fetales y de la placenta.

REPRODUCIBILIDAD DE LA ECOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL

Diversos artículos han validado la reproducibilidad de la ecografía 3D y APD-3D en el ámbito de la Ginecología y de la Obstetricia [11, 12, 13].

Respecto al tema que nos ocupa, la ecografía 3D y APD-3D de la placenta, muchos autores avalan la reproducibilidad de esta técnica, tanto para el volumen placentario, como para los índices APD-3D, aunque hay resultados dispares [14-23]. En la discusión detallaremos los resultados de los diferentes autores.

II. LA PLACENTA HUMANA

INTRODUCCIÓN

La placenta es un órgano transitorio que permite el desarrollo y el crecimiento del embrión y después del feto. Se desarrolla a partir del octavo día de la fecundación, una vez que el blastocisto ha agotado sus reservas nutritivas. Constituye una interfase entre el feto y el endometrio decidualizado y garantiza simultáneamente un papel de barrera y de intercambios esenciales para el crecimiento fetal. La placenta humana presenta, además, unas funciones endocrinas muy específicas que desempeñan un papel fundamental en el establecimiento y en el mantenimiento de la gestación, la adaptación del organismo materno, el crecimiento y el desarrollo del feto, así como el parto [24]. La placenta es fundamental para el desarrollo fetal, ya que combina las funciones de un órgano endocrino, funciona como los riñones, los pulmones y el intestino, purificando catabolitos, oxigenando y alimentando el producto de la concepción. La placenta comienza sus funciones a partir de la cuarta semana de gestación, cuando ya se han establecido los acuerdos anatómicos para los intercambios fisiológicos [5].

La placentación humana se caracteriza por una invasión del trofoblasto en la decidua y el miometrio, lo que lo hace contactar con la sangre materna. La célula trofoblástica es la célula esencial de la placenta. Después de la fase de implantación, el trofoblasto se diferencia, por una parte en trofoblasto vellosos que se encarga de los intercambios feto-maternos y de la función endocrina de la placenta y, por otra parte, en citotrofoblasto extraveloso invasivo, que permite el anclaje de la placenta a nivel uterino [24].

Las células trofoblásticas tienen el mismo genoma que el feto, por lo que expresan moléculas de origen paterno reconocidas por la madre como ajenas, porque están en contacto directo con los tejidos maternos. Por tanto, el embarazo plantea al organismo materno un problema de tolerancia a un aloinjerto [24].

DESARROLLO MORFOLÓGICO DE LA PLACENTA HUMANA

El desarrollo de la placenta puede dividirse en tres estadios [24] (Fig. 22):

- Estadio prelagunar: Seis días después de la fecundación el blastocisto se adhiere al epitelio uterino. Después, a partir del trofoectodermo, se diferencia una capa celular interna (citotrofoblasto) y una capa celular externa (sincitiotrofoblasto). El sincitio, gracias a su actividad proteolítica intensa penetra en el epitelio uterino e invade el endometrio, lo que permite que el blastocisto quede enterrado.
- Estadio lagunar: hacia el octavo día tras la fecundación aparecen vacuolas en la masa sincitial y forman lagunas entre las trabéculas sincitiales. Estas lagunas se llenan de un líquido nutritivo (embriotrofo) constituido por sangre materna procedente de los capilares uterinos rotos y de secreciones de las glándulas endometriales erosionadas. El líquido llega al botón embrionario por difusión (nutrición histiotrofa).
- Estadio vellosa: a partir del duodécimo día, las lagunas sincitiales forman redes lagunares intercomunicantes y constituyen progresivamente el esbozo de los espacios intervillosos. Cuando estas lagunas contactan con los capilares uterinos erosionados, se llenan de sangre y forman los lagos sanguíneos maternos. Esta microcirculación constituye la circulación feto-materna primaria. De forma paralela, el citotrofoblasto, invade las trabéculas del sincitio para formar las vellosidades coriónicas primarias. Después, estas columnas de citotrofoblasto son invadidas por el mesoderma extraembrionario, que constituye el eje mesequimatoso de las vellosidades secundarias. Este mesénquima rechaza los citotrofoblastos a la base de la vellosidad, lo que da origen a los citotrofoblastos invasivos. Por último, la aparición de los capilares fetales a partir del mesoderma extraembrionario en el eje mesenquimatoso caracteriza la formación de la vellosidad terciaria desde el día 21º tras la fecundación. De forma paralela, la red vascular fetal de la alantoides alcanza la placa coriónica y se conecta con los vasos de los troncos vellositarios. En el interior del cordón umbilical una vena y dos

arterias conectan el interior de la placenta con el feto. La vellosidad coriónica aparece con su constitución definitiva hacia la tercera semana tras la fecundación y constituye la unidad estructural y funcional de la placenta humana. A partir de este estadio, todo el crecimiento placentario corresponde a una multiplicación de las vellosidades que da lugar a la formación de árboles vellosos.

La placenta aumenta de volumen hasta el principio del tercer trimestre, y se estabiliza alrededor de la semana 30. Su peso es de alrededor de 488 g cuando está madura, y tiene una superficie vellosa de 11-14 m², o de 3,98 a 4,33 m² / kg de peso fetal (bastante más que el área pulmonar de un adulto, que es de 1,28 m² / kg). La superficie fetal de la placenta está representada por la parte del corion llamada placa coriónica, y es donde se observan los vasos fetales. La parte en contacto con la madre se llama placa decidual.

Alrededor de la semana octava, sólo la parte de las vellosidades en contacto con la decidua basal recibe la nutrición apropiada, la expande y forma el corion frondoso, que será el cuerpo de la placenta. Las otras porciones en contacto con la decidua capsular atrofiada originan el corion liso. Las vellosidades del corion frondoso se subdividen durante toda la gestación, formando aproximadamente 50-60 cotiledones, cada uno derivado de una de las vellosidades primarias. Cada uno de los cotiledones se divide posteriormente en hasta cinco lóbulos. Durante el tercer mes, crecen tabiques sobre la placa decidual, lo cual divide el árbol vellositario en 15-20 lóbulos. Estos lóbulos no tienen significado funcional y se denominan erróneamente cotiledones [5].

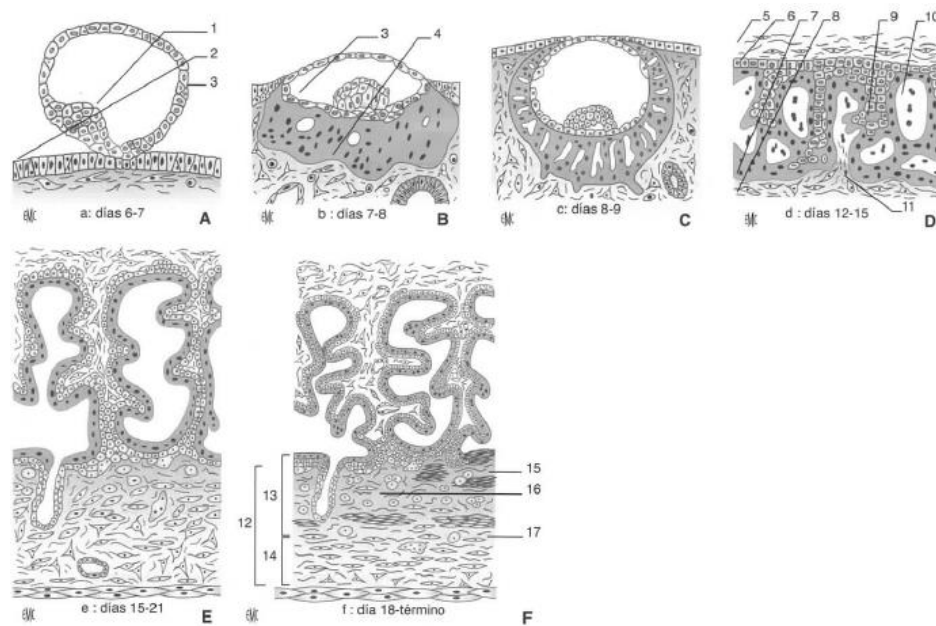


Figura 22. Representación esquemática de las principales etapas del desarrollo placentario humano. 1.Botón embrionario; 2. Epitelio endometrial; 3.citotrofoblasto; 4.sincitiotrofoblasto; 5.mesodermo embrionario;6.placa coriónica;7.cápsula citotrofoblástica;8.decidua;9.vellosidad primaria; 10.lagunas de sangre materna; 11.vaso endometrial; 12.zona de la unión ; 13.placa basal; 14.lecho placentario; 15.fibrinoide de Rohr; 16.trofoblasto extraveloso; 17. Fibrinoide de Nitabuch. A,B: estadios prelacunares; C: estadio lacunar; D: Estadio veloso y vellosidades primarias; E: Estadio veloso y vellosidades secundarias; F: Estadio veloso y vellosidades terciarias.

CIRCULACIÓN ÚTERO-PLACENTARIA

El esquema anatómico actual de la vascularización útero-placentaria se conoce desde comienzos del siglo XX (Fig. 23).

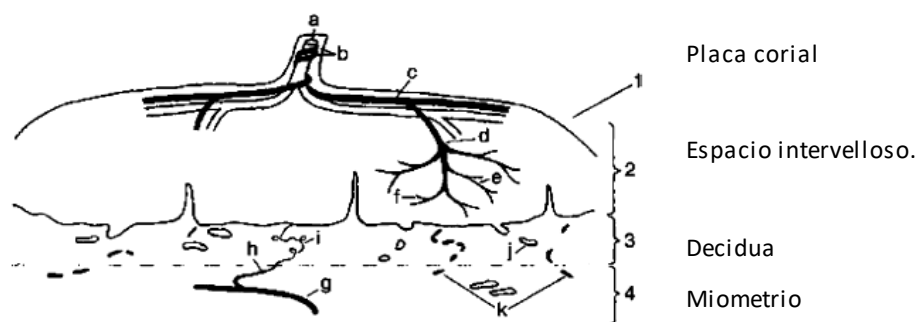


Figura. 23. Representación de la vascularización útero-placentaria. [a. arterias umbilicales, b. vena umbilical, c. vasos de la superficie coriónica, d. tronco principal vellositario, e. tronco vellositario, f. tronco vellositario terciario, g. arteria arciforme, h. arteria radial, i. arteria espiral, j. vena materna, k. arteria materna].

Las arterias uterinas se dividen en arterias arciformes, que secundariamente dan lugar a las arterias radiales, que atraviesan en miometrio antes de transformarse en arterias helicoidales a nivel del endometrio. Las arterias radiales se originan también de las arterias basales que vascularizan el endometrio profundo. La sangre materna atraviesa el miometrio a través de las arterias útero-placentarias, remodeladas por las células trofoblásticas, y entra en la cámara intervellosa en forma de un chorro producido por la presión arterial materna. La confirmación de que las células que invaden las arterias helicoidales son claramente de origen trofoblástico se obtuvo con los trabajos de Kaufmann y Stark en 1971 [25]. Varios años después, Brosens et al confirmaron el papel del trofoblasto extravellso en la remodelación de la vascularización útero-placentaria, y demostraron que, en caso de preeclampsia, esta remodelación vascular es deficiente, tanto en extensión como en profundidad [26].

De 80 a 100 de las arterias espirales se abren en la placa decidual, cerca de las zonas centrales de los lóbulos, que suministran de sangre materna al espacio intervellso. Esas arterias espirales se deterioran superficialmente por la invasión trofoblástica, que ocurre en la fase de implantación ovular, completando la invasión de la porción decidual hacia la 12-14 semana. Una segunda invasión trofoblástica que se produce en el segundo trimestre (20-22 semanas), destruye la capa elástica de las arterias espirales hasta su cruce con las arterias radiales, completando la invasión del tercio interno miometrial. Esta invasión se realiza tanto a través del intersticio, como desde la luz de las arterias espirales, consiguiendo un remodelado que convierte a las arterias espirales en vasos de baja resistencia y elevada capacitancia, debido a que los segmentos invadidos pierden su músculo liso. Esto hace que se dilaten generosamente y que se produzca una disminución de la resistencia vascular y un aumento del flujo placentario, el cual es fundamental para el abastecimiento nutricional fetal. Esta remodelación permite un aumento en el flujo desde 50 ml en la décima semana, a 500-600 ml a término. El espacio intervellso en la placenta madura transmite alrededor de 150 ml, el cual se renueva de tres a cuatro veces por minuto [5,27].

En el primer trimestre de gestación es raro demostrar más que el tallo principal de una vellosidad terciaria, aunque la brotación temprana de las vellosidades intermedias

se puede ver a las 18 semanas y aumentando en complejidad a las 22 semanas. En la figura 24 vemos el conjunto de arterias espirales en la semana 12 de gestación que descarga sangre al espacio intervelloso. Las arterias espirales en esta etapa varían considerablemente en longitud (0.5-1.1 cm) y es interesante observar los extremos terminales de los vasos dilatados, lo que sugiere exitosa invasión trofoblástica [28].

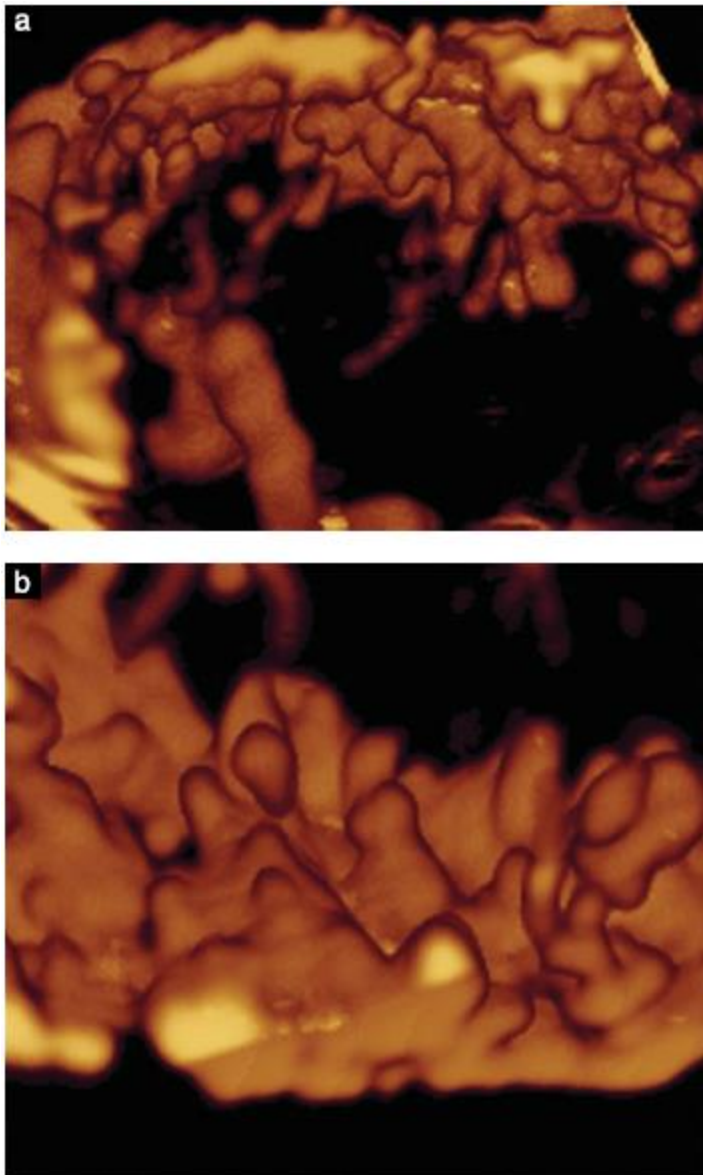


Figura 24 (a) Angiografía Power Doppler 3D (zoom $\times 1,3$) a las 12 semanas de gestación que demuestra el flujo en las arterias espirales. Los extremos distales dilatados de las arterias sugieren los efectos de la invasión trofoblástica. Se observan algunas vellosidades terciarias rectas. (B) Vista de primer plano (zoom $\times 2,0$) de las arterias espirales que muestran los extremos dilatados.

El flujo no es visible más allá del extremo del vaso, probablemente porque la sangre que se disipa en el espacio intervelloso da señales débiles. Por supuesto, es imposible determinar exactamente donde termina la arteria radial y donde comienza la arteria espiral. La relación de las arterias espirales con la circulación de las vellosidades está claramente demostrada, lo que llama la atención es que la anchura de los vasos maternos y la de la vellosidad del tronco principal son similares [28].

FISIOLOGÍA DE LA CIRCULACIÓN ÚTERO-PLACENTARIA

La función circulatoria de la placenta aparece en una etapa temprana del desarrollo embrio-placentario y está fuertemente relacionada con el crecimiento fetal, con el tamaño de la placenta y con los flujos sanguíneos uterino y umbilical. Por tanto, una angiogénesis placentaria adecuada es crítica para el establecimiento de una vascularización normal de la placenta y el consiguiente desarrollo normal del feto [5].

La proporción del gasto cardíaco materno que perfunde el útero y la cámara intervelllosa aumenta progresivamente, y puede llegar al final de la gestación al 20-25%. El crecimiento fetal depende directamente de la perfusión de la cámara intervelllosa por la sangre materna. Al principio de la gestación, el rendimiento placentario es escaso, pero como el volumen embrionario es 6 veces inferior al volumen placentario, el desarrollo y el crecimiento del embrión son posibles. El flujo uterino se estima en 50 ml/min hasta la 10 semana. Las necesidades nutricionales del feto aumentan a lo largo de la evolución del embarazo. El rendimiento funcional de la placenta también aumenta, pues la proporción del volumen fetal respecto al volumen placentario pasa a ser de 6:1 al final de la gestación. En ese momento, el flujo útero-placentario se estima en 500-700 ml/min. Este aumento considerable del flujo útero-placentario se relaciona en parte con el incremento del gasto cardíaco materno global, pero, sobre todo, con la remodelación de las paredes de las arterias útero-placentarias. El flujo de un fluido en un cilindro es proporcional a su radio elevado a la cuarta potencia (ley de Hagen-Poiseuille). Por tanto, las variaciones de calibre de las arterias uterinas y miométricas tienen consecuencias marcadas sobre la perfusión de la cámara intervelllosa [29].

FUNCIONES PLACENTARIAS [24]

- INTERCAMBIOS MADRE-FETO

El flujo sanguíneo materno irriga la cámara intervillosa a partir de la décima semana. Antes de este periodo, la nutrición embrionaria es de tipo histiotrofo, es decir, las células trofoblásticas fagocitan las secreciones glandulares del endometrio. Después de las 10-12 semanas, la sangre materna está en contacto con las vellosidades de la placenta y la transferencia de los gases respiratorios, de los nutrientes y de los detritos puede realizarse a través de las capas celulares de la placenta.

El paso a través de la placenta sigue los mecanismos clásicos de intercambios a través de las membranas: difusión pasiva (moléculas de bajo peso molecular, muy liposolubles y no ionizadas), difusión facilitada (moléculas hidrófilas), transporte activo y endocitosis (macromoléculas como las proteínas maternas séricas).

La placenta experimenta modificaciones considerables durante la gestación combinando un aumento de la superficie de intercambio y una disminución del grosor de la barrera placentaria (definida como la interfase que separa las circulaciones materna y fetal) para responder a las necesidades nutricionales y energéticas crecientes del feto.

La placenta es muy permeable a los gases respiratorios. El oxígeno difunde a favor del gradiente de presiones parciales de forma pasiva desde la sangre materna hacia la sangre fetal y el dióxido de carbono en el sentido inverso. Además, la afinidad de la hemoglobina fetal es mayor por el oxígeno y menor por el dióxido de carbono que la afinidad de la hemoglobina materna.

El feto posee una capacidad muy reducida de neoglucogénesis, de modo que la glucosa que utiliza es mayoritariamente de origen materno.

Los aminoácidos son importantes para el feto, no solo para la síntesis de proteínas, sino también como metabolitos energéticos y como precursores de sustancias no proteicas.

Aunque el feto puede sintetizar algunos ácidos grasos saturados y monoinsaturados a partir de glucosa, la concentración de lípidos transferidos a la placenta es elevada.

Las diferencias de presión hidrostática entre el sector vascular fetal y el materno son responsables de las transferencias pasivas de agua.

El transporte de iones a la placenta tiene 2 funciones: proporcionar al feto los cationes y aniones necesarios para su metabolismo y mantener los gradientes electroquímicos necesarios para la transferencia de otras sustancias. La transferencia placentaria de calcio es esencial para la mineralización del esqueleto fetal.

La adquisición de las inmunoglobulinas se realiza en el periodo prenatal a través de la placenta.

Como vemos, la importancia de los intercambios de la placenta en la prestación de los sustratos metabólicos necesarios para apoyar el crecimiento fetal es evidente.

- FUNCIONES ENDOCRINAS

El tejido trofoblástico produce muchos factores peptídicos o esteroideos que tienen efectos autocrinos, paracrinos y endocrinos.

La placenta produce neuropéptidos, los cuales al comienzo de la gestación participan en el desarrollo y funcionamiento adecuados de los tejidos vellositarios y en el proceso de angiogénesis concomitante.

PATOLOGÍA DE LA GESTACIÓN DE ORIGEN PLACENTARIO.

Problemas en el desarrollo de la vascularización placentaria, como un aumento de la resistencia vascular, se han asociado con mortalidad embrionaria temprana. El primer trimestre de la gestación se considera el periodo crítico. En este periodo es cuando los eventos más importantes suceden, tales como la embriogénesis y la placentación [5].

ESTUDIO ANATOMOPATOLÓGICO DE LA PLACENTA

El estudio de las características anatomo-patológicas de la placenta ha sido descrito en diferentes artículos:

Odibo et al en 2011 [30] recogieron las placenta inmediatamente después del parto, y determinaron el volumen placentario tras quitar el cordón y las membranas fetales. Cinco ejemplares de aproximadamente 0,5 g cada uno se recogieron aleatoriamente a partir de cotiledones en los perímetros internos e intermedios, zona, excluyendo la periferia placentaria. Cada uno de los cinco bloques de tejido se analizó al microscopio y encontraron que las gestaciones con resultados perinatales adversos, como retraso del crecimiento intrauterino (RCIU), preeclampsia (PE) e hipertensión gestacional (HTA gestacional) se relacionaban con alteraciones en la placenta. Además la PAPP-A, de la que luego hablaremos, se encuentra disminuida de forma estadísticamente significativa en las placentas con estas características.

Rizzo et al en 2011 [31] encontraron una relación entre el número de capilares por vellosidad en una muestra de biopsia corial del primer trimestre y los índices vasculares medidos por ecografía tridimensional.

Duan et al [32] realizaron un estudio en el que evaluaban los índices vasculares medidos por ecografía tridimensional 72 horas antes de realizar una cesárea, en gestantes con embarazos de curso normal y en gestantes con complicaciones como PE y RCIU, y los compararon con los resultados anatomo-patológicos de la placenta analizada tras el parto. Los resultados están pendientes de publicación.

III. COMPLICACIONES DE LA GESTACIÓN RELACIONADAS CON LA INSUFICIENCIA PLACENTARIA.

La enfermedad isquémica placentaria es un término reciente que describe la insuficiencia vascular, que es un importante factor etiológico en la PE, la RCIU y el abruptio. Dado el aumento de la morbi-mortalidad materna y perinatal, la predicción temprana y la prevención de esta enfermedad es de un interés clínico importante [33].

PE y RCIU son las complicaciones gestacionales más importantes en Europa y son las responsables de un 30% de morbi-mortalidad materna y fetal. Estas patologías, que afectan al 4-7% de los embarazos, se piensa que están relacionadas con hipoperfusión útero-placentaria crónica [32].

La vascularización placentaria se reduce con el incremento de la severidad de los problemas del embarazo [34].

RETRASO DEL CRECIMIENTO INTRAUTERINO (RCIU)

DEFINICIÓN

El RCIU se define como la incapacidad del feto para alcanzar su potencial esperado de crecimiento. Dentro de este grupo, encontramos dos entidades diferentes: los fetos pequeños para edad gestacional (PEG) y los fetos con crecimiento intrauterino restringido (CIR).

- PEG: este término se refiere a un punto en una curva de peso. Son fetos cuyo peso fetal estimado por ecografía se encuentra entre el percentil 3 y el 10 para edad gestacional y sexo, con evaluación hemodinámica Doppler normal.

- CIR: son fetos pequeños con mayor riesgo de deterioro fetal en el útero y peores resultados perinatales en comparación con los fetos que crecen de forma normal. Se definen como fetos CIR aquellos que se encuentran por debajo del percentil 3 para edad gestacional y sexo y aquellos que se encuentran entre el percentil 3 y el 10 asociando alteración en la evaluación hemodinámica Doppler, en uno o más de los siguientes parámetros: índice de pulsatilidad de Doppler de la arteria umbilical por encima del percentil 95 para edad gestacional, índice de pulsatilidad medio del Doppler de las arterias uterinas por encima del percentil 95 y/o Doppler de la arteria cerebral media y/o índice cerebro-placentario por debajo del percentil 5 para edad gestacional.
En general, el CIR se asocia con signos Doppler que sugieren la presencia de redistribución hemodinámica como reflejo de la adaptación a la desnutrición fetal / hipoxia y signos histológicos y bioquímicos de enfermedad de la placenta [27].

La estimación ecográfica del peso fetal se basa en la fórmula de Hadlock, que incluye diámetro biparietal (DBP), perímetro cefálico (PC), circunferencia abdominal (CA), y longitud del fémur (LF). Sin embargo, la estimación del percentil de peso ajustado por edad gestacional sigue siendo un motivo de controversia en la literatura médica. La customización del percentil según las características maternas y/o paternas es una de las principales fuentes de heterogeneidad en la definición de CIR. Varios estudios han demostrado que las tablas de crecimiento fetal personalizadas para la población estudiada identifican mejor las pacientes con riesgo de resultados perinatales adversos [35].

ETIOLOGIA

El crecimiento fetal es reflejo de la interacción entre el componente predeterminado genéticamente y la modulación que ejerce la salud fetal y la placenta humana [36]. Por ello, las causas del RCIU se han agrupado en causas intrínsecas fetales (genéticas o infecciosas), patología placentaria, y factores externos (principalmente tabaquismo).

Excluyendo las causas intrínsecas fetales, el mecanismo subyacente principal del RCIU es una alteración de la placentación que conduce a una disminución de la transferencia de oxígeno y nutrientes al feto [37,38]. Esta alteración de la función placentaria se debe a una insuficiente invasión del trofoblasto en las arterias espirales maternas, con una incompleta remodelación de estos vasos y, por tanto, a un déficit en la vasodilatación fisiológica que se produce en la gestación normal [35]. Este evento normalmente comienza de forma temprana en la vascularización placentaria, afectando más tarde a las estructuras placentarias y finalmente al feto [10].

Las placentas de fetos con RCIU muestran de forma postnatal alteraciones histológicas, como infartos, hemorragia o necrosis y alteraciones morfológicas de la maduración de las vellosidades y de los patrones de vascularización comparadas con las placentas de embarazos normales [35,39,40].

CONSECUENCIAS DEL RCIU

El RCIU es una de las mayores complicaciones de la gestación, porque se asocia a un alto incremento de morbilidad perinatal, así como a secuelas a largo plazo en los recién nacidos como alteraciones cognitivas, déficit de atención y dificultades para el aprendizaje; y a condiciones patológicas en el adulto como hipertensión arterial o enfermedades cardiovasculares [35,41,42,43,44].

Por lo tanto, la identificación temprana de fetos con desarrollo de RCIU es de gran interés clínico porque su detección prenatal ha demostrado reducir sustancialmente estas complicaciones [37].

PREECLAMPSIA (PE)

DEFINICIÓN

La PE afecta al 2% de los embarazos y es una de las principales causas de morbi-mortalidad materna y perinatal [27,45].

El diagnóstico de PE está basado en la demostración de la presión arterial elevada y proteinuria significativa durante la segunda mitad de la gestación en mujeres normotensas [27]. Se considera PE severa cuando existe una tensión arterial sistólica > 160 mmHg y/o una tensión arterial diastólica > 110 mmHg con proteinuria, si existe HTA asociada a proteinuria severa (> 2 g en orina de 24 horas), o si se encuentra algún síntoma o signo de alarma de afectación multiorgánica (oliguria, aumento de creatinina, alteraciones cerebrales o visuales, edema de pulmón, dolor epigástrico o en hipocondrio izquierdo, alteración de la función hepática, alteraciones hematológicas o manifestaciones fetales como el CIR) [46].

La preeclampsia puede dividirse en PE precoz, que es la que ocurre antes de las 34 semanas de gestación y PE tardía, que es la que se produce posteriormente [45].

Los factores de riesgo asociados al desarrollo de preeclampsia son la edad materna avanzada (> 40 años), la nuliparidad, la gestación múltiple, la obesidad (IMC >30 kg/m²), la historia familiar o personal de preeclampsia y la enfermedad vascular preexistente [46].

ETIOPATOGENIA

La preeclampsia se considera un trastorno angiogénico originado en etapas precoces de la gestación. La vascularización coordinada de la placenta es esencial para un adecuado desarrollo placentario e implica procesos de reconocimiento inmunológico materno y angiogénesis placentaria. La invasión trofoblástica placentaria

alterada se asocia con hipoxia y liberación de agentes proinflamatorios y posterior daño endotelial [45]. La perfusión placentaria deteriorada en embarazos con PE conduce a isquemia y daño placentario con liberación de los factores inflamatorios que causan la activación de plaquetas, disfunción endotelial y el desarrollo consiguiente de los síntomas clínicos de la enfermedad [27].

La fisiopatología de la preeclampsia no se conoce por completo. Sin embargo, los datos moleculares confrontados con estudios patológicos orientan hacia el siguiente esquema fisiopatológico (Figura 25) [24]:

1. Defecto de invasión trofoblástica caracterizado por una disminución del flujo sanguíneo materno hacia la placenta.
 - La invasión intersticial uterina por los trofoblastos extravellosos está relativamente conservada pero la invasión endo y perivascular de las arterias uterinas está muy disminuida. Meekins et al [47] han demostrado que, en la preeclampsia, la invasión de las arterias por los citotrofoblastos extravellosos disminuye un 56% y que la invasión de las arterias miométriales pasa del 76 al 18%. A este defecto de invasión de las arterias maternas, se añade un defecto de remodelación por los citotrofoblastos extravellosos. Las células endoteliales no se sustituyen por los trofoblastos y la capa de células musculares lisas no se reorganiza. Por ello, las arterias uterinas en la preeclampsia tienen un diámetro menor y conservan su potencial vasoconstrictor, responsable de la hipoxia placentaria.
2. Una hipoxia placentaria y un estrés oxidante que provoca una disfunción generalizada del sincitiotrofoblasto.
 - La disminución de la perfusión placentaria secundaria a la remodelación inadecuada de la vascularización uterina provoca progresivamente una disfunción placentaria. La causa de esa disfunción no se conoce en detalle en la actualidad.

- La placenta de las gestaciones complicadas con una preeclampsia presenta marcadores de estrés oxidativo [48]. El estrés oxidativo placentario parece ser responsable en parte de los cambios fisiopatológicos relacionados con la preeclampsia. Es responsable del aumento de la apoptosis placentaria y la liberación de detritos placentarios apoptóticos a la circulación materna. Las sustancias liberadas a la circulación materna son capaces de alterar la función endotelial sistémica.
3. Una disfunción del endotelio materno relacionada con varias sustancias liberadas por la placenta a la circulación materna y que dan lugar a los signos clínicos de la enfermedad.
- En la preeclampsia, el endotelio vascular materno experimenta modificaciones estructurales y funcionales que alteran la reactividad vascular a las sustancias vasomoduladoras y activan la cascada de la coagulación.
 - Los vasos de las mujeres con preeclampsia tienen una función endotelial vasodilatadora reducida, mientras que la gestación normal se asocia con una vasodilatación sistémica materna. En caso de preeclampsia, las citocinas producidas por la placenta y liberadas a la circulación materna inhiben los factores miorelajantes y aumentan la producción de factores responsables de la contracción de las células musculares lisas. Además, las citocinas liberadas por la placenta pueden activar el sistema renina-angiotensina e inducir una producción de angiotensina II, que provoca aumento de las resistencias vasculares periféricas e HTA.

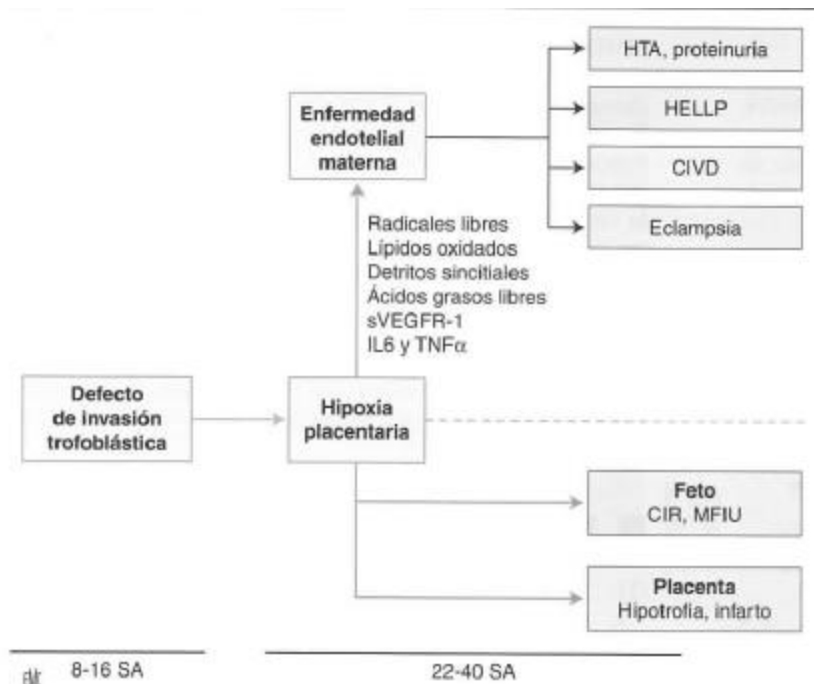


Figura 25. Fisiopatología de la preeclampsia.

PREVENCIÓN DE LAS COMPLICACIONES

Estudios aleatorizados sobre el uso profiláctico de aspirina muestran evidencia de que puede reducirse la incidencia de preeclampsia en torno al 50%, siempre que el tratamiento se inicie antes de la semana 16 de embarazo. Un meta-análisis de 42 estudios sobre un total combinado de 27222 mujeres mostró que, cuando se compara con controles la aspirina a dosis bajas iniciada en la semana 16 o antes comparada con aspirina iniciada después de la semana 16 de gestación, se asociaba a una mayor reducción de muerte perinatal, PE, PE severa, RCIU y parto pretérmino [27].

IV. MARCADORES DE INSUFICIENCIA PLACENTARIA

ECOGRÁFICOS

ESTUDIO DOPPLER EN ARTERIAS UTERINAS Y UMBILICAL

Los flujos uterinos y umbilicales crecen exponencialmente durante la gestación y representan la proporción de la circulación materna y fetal de la placenta, respectivamente [5]. La impedancia al flujo en las arterias espirales y los espacios intervillosos en el lado materno se evalúa mediante las arterias uterinas, mientras que la impedancia al flujo de las arterias vellositarias principales y las arteriolas y capilares de las vellosidades periféricas en el lado fetal se evalúa mediante las arterias umbilicales [49].

Como desarrollamos anteriormente, durante el embarazo temprano el trofoblasto invade la decidua y el miometrio, transformando las arterias espirales maternas en vasos de baja resistencia y elevada capacitancia, debido a un incremento de la luz y a una pérdida de la capacidad contráctil de vasoconstricción. Las pacientes que tienen una transformación fisiológica de las arterias espirales tienen un bajo riesgo de insuficiencia placentaria. La velocidad Doppler de las arterias uterinas representa una técnica no invasiva y sencilla para evaluar la circulación placentaria [33]. El índice de pulsatilidad (IP) de las arterias uterinas se puede alterar por ciertas características maternas y gestacionales, por ello, de forma rutinaria, ajustamos el IP de las arterias uterinas según las semanas de gestación [27]. En embarazos con preeclampsia, la proliferación trofoblástica de las arterias espirales maternas está deteriorada, lo que conduce a un estado de resistencias elevadas en la circulación útero-placentaria. Esto ocasiona un aumento de la impedancia en el flujo de sangre de las arterias uterinas. El aumento del IP de las arterias uterinas puede predecir el inicio de la enfermedad [27]. Por tanto, los datos publicados sugieren que un daño en la perfusión placentaria, que se asocia con PE o RCIU, puede ser reflejado con un incremento en la pulsatilidad de la arteria uterina. Usando la arteria uterina la tasa de detección de PE precoz (antes de la

semana 34) se estima en 59%, con un 5% de falsos positivos o de 75%, con un 10% de falsos positivos [32].

Clásicamente, el Doppler de las arterias uterina se ha realizado durante el segundo trimestre de la gestación. Papageorghiou et al en 2002 [50] realizaron un estudio multicéntrico en el que evaluaban las arterias uterinas en la semana 23 y su relación con las complicaciones perinatales. Sus resultados muestran que la sensibilidad para la detección de PE con fetos PEG y de PE con fetos PEG que requieren parto antes de la semana 32 es del 69 y del 93%, respectivamente.

Más recientemente, el interés en las arterias uterinas se ha desplazado hacia el primer trimestre. Encontramos trabajos como el de Martin et al en 2001 [51] que analizan el IP de las arterias uterinas en el primer trimestre y obtienen que la sensibilidad para la detección de PE con fetos PEG es del 27% y de PE con fetos PEG que requieren parto antes de la semana 32 del 60%. Estos autores concluyen que la sensibilidad de las arterias uterinas con un IP > percentil 95 en la predicción de PE y RCIU es menor cuando la prueba se lleva a cabo a las 11-14 semanas en lugar de a las 22-24 semanas; sin embargo, la ventaja potencial de la detección temprana es que la intervención profiláctica, tal como la ingestión materna de aspirina en dosis bajas, puede ser más efectiva en la prevención del desarrollo subsiguiente de PE y RCIU. También en esta línea se encuentra el trabajo de Carter et al en 2015 [52] que estudiaron el IP, el IR y el notch de las arterias uterinas en el primer trimestre de gestación y las compararon en la predicción de resultados perinatales adversos. Estos autores sugieren que, aunque existen asociaciones entre los índices Doppler de las arterias uterinas y la preeclampsia temprana y el parto prematuro, ninguno de estos parámetros es óptimo para predecir estos resultados adversos del embarazo, excepto en un grupo de mujeres de alto riesgo. Concluyen que un IP medio por encima del percentil 75 es el parámetro más discriminatorio en las arterias uterinas para predecir preeclampsia precoz y parto pretérmino precoz.

Gómez et al en 2006 [53] estudiaron en 870 gestantes el IP de las arterias uterinas en el primer y en el segundo trimestre y sus resultados perinatales. Observaron que la media del IP de las arterias uterinas se correlaciona negativamente

con la edad gestacional, mostrando una disminución lineal significativa entre el primer y el segundo trimestre. Sin embargo, la prevalencia de notch bilateral solo disminuye significativamente en el intervalo entre las 11 y las 14 semanas. El grupo con complicaciones perinatales (enfermedades hipertensivas y RCIU) muestra una persistencia más alta de notch bilateral, una mayor proporción de IP de arterias uterinas normalizadas posteriormente, y una incidencia más alta de IP uterinas normales en el primer trimestre que desarrollan una IP uterina anormal en el segundo. La persistencia de IP de las arterias uterinas > percentil 95 del primer al segundo trimestre identifica al grupo con mayor riesgo de efectos perinatales adversos.

Aunque la invasión del trofoblasto es máxima en el primer trimestre, los estudios Doppler de la circulación uterina durante el primer trimestre han mostrado un rendimiento pobre en la predicción de RCIU comparados con los estudios de segundo trimestre [37]. Esto puede ser debido a las limitaciones de evaluar la circulación placentaria con las técnicas convencionales de Doppler.

El Doppler de la arteria umbilical se correlaciona con la resistencia en la microcirculación de la placenta. Los estudios de patología placentaria han determinado que existe una fuerte correlación entre los recuentos promedio de los índices de las arteriolas en las vellosidades placentarias terciarias y los índices de resistencia medidos a partir de la onda Doppler de la arteria umbilical. Por lo tanto, las placentas de los embarazos de alto riesgo para enfermedad isquémica placentaria pero con onda umbilical normal tienen un recuento promedio de arteriolas similares a los embarazos de bajo riesgo, mientras que aquellos con el Doppler de la arteria umbilical anormal tienen un conteo más bajo de arteriolas. Un modelo matemático de la circulación feto-placentaria muestra que aproximadamente el 50-60% de los vasos terminales arteriales deben de comprometerse antes de que se produzca una alteración en la onda de la arteria umbilical. Por ello, la velocidad de la onda de la arteria umbilical no es lo suficientemente sensible para detectar formas leves de enfermedad isquémica placentaria [33].

Por tanto, un método práctico para predecir RCIU / PE es mediante la medición de la resistencia al flujo en las arterias uterinas, para identificar fracaso de la invasión trofoblástica de las arterias espirales. Por el contrario, la evaluación del bienestar fetal se puede hacer mediante la estimación de la impedancia de flujo (en particular, mediante la identificación de flujo telediastólico ausente o invertido) en la arteria umbilical y esto detectaría una restricción severa del flujo en la circulación de las vellosidades. Aunque clínicamente es muy útil, hay dos problemas con el uso de estos dos parámetros como marcadores de la función placentaria. El primero es, que no todos los casos de insuficiencia placentaria se asocian con una deficiente invasión de las arterias espirales maternas. En segundo lugar, se ha estimado en modelos animales que el 80% de la vascularización placentaria tiene que estar alterada antes de que comiencen los efectos sobre la resistencia de la arteria umbilical [28].

Rodríguez et al en 2016 [54] analizan varios estudios y concluyen que, aunque la velocimetría Doppler de la arteria uterina es prometedora, especialmente para la predicción de preeclampsia de inicio temprano y para el RCIU, faltan estándares para la edad gestacional del cribado y para los criterios para considerar una prueba anormal. Por lo tanto, la evidencia actual no apoya rutina de detección con imágenes de Doppler de la arteria uterina en poblaciones de bajo o alto riesgo.

ECOGRAFÍA TRIDIMENSIONAL

Los avances en la ecografía tridimensional han permitido obtener volúmenes de diferentes órganos de forma más precisa que la ecografía bidimensional. Además, también nos permiten la combinación de ecografía en 3 dimensiones con imagen de Power Doppler, haciendo posible cuantificar la señal Doppler en un volumen obtenido en 3D y permitiendo así una evaluación de toda la circulación del órgano estudiado [37]. El mapa color proporcionado por la energía Power Doppler hace más fácil el estudio de los vasos pequeños con velocidades bajas del flujo sanguíneo [8].

La combinación de ecografía tridimensional y de mapa color hace posible el estudio morfológico del árbol vascular y se ha utilizado en obstetricia y ginecología para cuantificar diferentes flujos de sangre como el del ovario [13], el del endometrio [55] y el de la placenta [14,34,57].

La ecografía es un método no invasivo que permite el estudio de varios parámetros placentarios desde su formación. A través de la ecografía bidimensional, se puede evaluar el espesor de la placenta y su madurez. La madurez se evalúa, por lo general, a través de los criterios de Grannum, que consideran la ecogenicidad y la presencia de calcificaciones de la placenta. En cuanto a la evaluación de la vascularización placentaria, la ecografía Power Doppler tridimensional permite la evaluación de la arquitectura del árbol vascular placentario y de sus índices vasculares. Este método puede mostrar los vasos vellositarios de primer, segundo y tercer orden con un porcentaje de visualización mayor que el Doppler bidimensional. Esto es relevante porque un desarrollo incompleto de la placenta, se asocia generalmente con alteraciones del crecimiento fetal. Además, una reducción en los flujos placentarios puede identificar las alteraciones en una etapa más temprana que los incrementos en la resistencia de la arteria umbilical [5].

Por tanto, la evaluación cuantitativa de la vascularización placentaria puede ser útil para predecir posibles complicaciones durante la gestación, e incluso para realizar un diagnóstico precoz [56].

Los defectos en la invasión trofoblástica ocurren en el primer trimestre de la gestación. Sin embargo, sus consecuencias se suelen identificar y diagnosticar más tarde. Estos hallazgos llevaron a la idea de que el volumen placentario y la vascularización podrían ser marcadores precoces sencillos para la identificación de mujeres de alto riesgo. Un posible método para detectar un daño en la invasión del trofoblasto durante el primer trimestre de la gestación podría ser la ecografía tridimensional midiendo el volumen placentario y la vascularización, que como resultado del defecto en la invasión trofoblástica producirían placentas de pequeño tamaño, con poca vascularización y, eventualmente, retraso del crecimiento intrauterino [10].

▪ **Volumen placentario tridimensional:**

Diversos autores han estudiado el volumen placentario medido por ecografía tridimensional [57, 58]. El volumen 3D de la placenta en el primer trimestre de la gestación se puede realizar en un gran número de pacientes de forma fiable, dado que las imágenes son sencillas de realizar y las medidas se pueden adquirir rápida y fácilmente [58, 59].

Para estudiar el volumen placentario según el tamaño del embrión se diseñó un cociente placentario llamado PQ (placental quotient) que se obtiene dividiendo el volumen placentario entre el CRL, y así se pueden comparar placentas de pacientes con diferente edad gestacional [58].

El estudio del volumen placentario medido por ecografía tridimensional en el primer trimestre de gestación puede ser útil porque es el estado menos avanzado de la placentación [59].

Numerosos estudios analizan la relación entre el volumen placentario y las complicaciones gestacionales. Rizzo et al en 2009 [37] mostraron como los volúmenes placentarios se redujeron en los embarazos con niveles bajos de PAPP-A en suero materno, lo que sugiere que estas pacientes se caracterizan por placentas más pequeñas en el primer trimestre. Estos autores concluyen que los valores de volumen placentario 3D no son capaces de identificar el subgrupo de pacientes en los que se producirían resultados adversos durante el embarazo. Esto puede sugerir un papel clínico limitado de la evaluación del volumen placentario en la identificación temprana de las desviaciones del crecimiento fetal. Hafner et al en 2006 [60] compararon el PQ en el primer trimestre con el IP de las arterias uterinas en la semana 22 y el notch de las uterinas para los resultados en complicaciones gestacionales (HTA gestacional, PE y RCIU) en 2489 gestantes de bajo riesgo. Concluyen que el PQ a las 12 semanas y Doppler de las arterias uterinas a las 22 semanas tienen sensibilidad similar para predecir la preeclampsia y la restricción del crecimiento fetal, aunque el Doppler de la arteria uterina es marginalmente más sensible para la predicción de la preeclampsia.

Aunque ambos métodos son insuficientes para el cribado en una población de bajo riesgo, el método del PQ tiene la ventaja de ser realizado en el primer trimestre, por lo cual este método debería evaluarse combinado con otros parámetros como uterinas en el primer trimestre o marcadores bioquímicos para desarrollar un test útil en el primer trimestre para gestaciones de bajo riesgo en el cribado de complicaciones gestacionales.

▪ **Índices vasculares APD-3D:**

Los índices de vascularización APD-3D han sido estudiados a lo largo de la gestación por numerosos autores [17, 56, 61, 62].

Mercé et al en 2005 [63] intentaron correlacionar la vascularización placentaria con los datos de la biometría fetal, el peso fetal y los índices de resistencia de la arteria umbilical. El estudio mostró que los índices APD-3D tenían una correlación significativa con la edad gestacional en gestaciones de 15 a 40 semanas. El FI es el índice que muestra relación más significativa, incrementando linealmente con la edad gestacional. Por tanto, concluyen que la ecografía APD-3D permite un apropiado estudio del árbol de vascularización placentario con la identificación de diferentes ramas de los vasos vellositarios, así como una evaluación cuantitativa del número de vasos a través del VI, y del flujo sanguíneo a través del FI y el VFI. También concluyeron que la técnica de la biopsia vascular placentaria es una herramienta apropiada para la evaluación del árbol vascular placentario durante la gestación. Posteriormente, Tuuli et al en 2010 [64] examinaron el APD-3D en 120 embarazadas de primer trimestre y calcularon los índices vasculares mediante el programa VOCAL en imágenes obtenidas de toda la placenta y en imágenes obtenidas mediante biopsia placentaria. Concluyeron que los índices vasculares placentarios a partir de una biopsia placentaria tienen una buena correlación con los de evaluación de toda la placenta; por lo que la biopsia placentaria puede ser una alternativa válida para la evaluación del árbol vascular placentaria cuando la visualización de toda la placenta no es factible. Las

mediciones de VI y VFI parece ser más fiable que en la muestra de FI mediante biopsia ecográfica.

La medición de la vascularización puede realizarse en el lecho placentario o en todo el espesor placentario. Hafner et al en 2013 [34] evaluaron en 4325 gestantes en el primer trimestre el VI del lecho placentario y lo correlacionaron con complicaciones a lo largo del embarazo (preeclampsia, RCIU y parto pretérmino). Además, midieron las arterias uterinas en semana 12 y 22, el volumen placentario y la PAPP-A y su valor predictivo para las complicaciones perinatales fue comparado con el de la vascularización APD-3D. Sus resultados muestran que el VI medido por ecografía APD-3D en el primer trimestre de la gestación y las uterinas realizadas en semana 22 son técnicas fiables para evaluar las complicaciones gestacionales severas. El VI del lecho placentario está muy reducido en pacientes con complicaciones graves durante la gestación. Este estudio muestra como el 51,6% de todas las preeclampsias y el 60% de las preeclampsias severas podrían ser detectadas en el primer trimestre usando el VI del lecho placentario. Además, estos parámetros podrían detectar el 66% de los problemas severos de la gestación, por lo que es superior a la realización del IP de las uterinas en semana 22. Hannaford et al en 2015 [65] observaron que el área bajo la curva y los valores de sensibilidad para predecir la PE y PE precoz no fueron diferentes al evaluar toda la placenta con el lecho placentario.

Algunos autores han comparado el IP de las arterias uterinas con la ecografía tridimensional, como Bujold et al en 2009 [14], que concluyen que las mujeres con índices de pulsatilidad aumentados en las arterias uterinas tiene volúmenes placentarios e índices de vascularización menores. Hafner et al en 2010 [66] mostraron la relación existente entre el VI placentario y el VI del lecho placentario (realizado sobre la zona deciduo-miometrial) en el primer trimestre de la gestación con el notch uterino en el segundo trimestre, lo cual nos proporciona una información valiosa de forma más temprana.

Rizzo et al en 2009 [37] estudiaron a 84 pacientes con PAPP-A baja (<0.4 MoMc) valorando sus índices de vascularización y el volumen placentario en el primer

trimestre de gestación y los resultados perinatales. Según los resultados perinatales, dividieron a las pacientes en 3 grupos: peso >percentil 10, peso <percentil 10 con Doppler normal y peso <percentil 10 con Doppler alterado. Las pacientes del tercer grupo tienen una mayor incidencia de hipertensión gestacional, partos pretérminos, neonatos con bajo peso al nacimiento, cesáreas por riesgo pérdida del bienestar fetal y mayor incidencia de neonatos que ingresan en Unidades de Cuidados Intensivos. Entre las pacientes del primer y el segundo grupo no hubo diferencias significativas respecto a los índices vasculares APD-3D; mientras que las pacientes del último grupo tuvieron unos índices vasculares APD-3D menores. Por ello, concluyen que los niveles de PAPP-A baja se han asociado con alteraciones en los índices vasculares APD-3D y estos cambios están relacionados con el desarrollo posterior del CIR y con efectos adversos perinatales.

Algunos estudios han analizado la capacidad de predicción de los índices vasculares APD-3D respecto a las complicaciones gestacionales, mostrando índices de vascularización APD-3D menores en las pacientes que desarrollaban complicaciones gestacionales [10,17, 49, 67,68, 69-83].

Odibo et al en 2011 [67] estudiaron gestantes en el primer trimestre y analizaron el volumen placentario 3D, los índices de vascularización APD-3D y los resultados perinatales adversos, incluyendo PE, HTA gestacional y PEG. El volumen placentario no fue significativamente diferente entre las pacientes con resultados perinatales adversos y las pacientes con gestación de curso normal. Los índices vasculares APD-3D eran más bajos en las pacientes que desarrollaron PE, aunque la capacidad discriminadora de estos índices para la predicción de PE es modesta.

Quant et al en 2016 [68] evaluaron la vascularización placentaria en el segundo trimestre de gestación (18-24 semanas) para predecir resultados adversos perinatales (RCIU y PE). Concluyen que las mediciones placentarias en 3D del segundo trimestre pueden identificar embarazos con riesgo de RCIU, aunque parece que no hay mejoría significativa en comparación con los resultados obtenidos en el primer trimestre.

BIOQUÍMICOS

Diversos marcadores bioquímicos en el suero materno se han relacionado con complicaciones perinatales relacionadas a su vez con la insuficiencia placentaria. Los marcadores de suero materno son pruebas mínimamente invasivas para evaluar la función endocrina fetal y placentaria, así como la disfunción endotelial. La comprensión actual de la fisiopatología de la preeclampsia y el RCIU proporcionan la base para utilizar estos marcadores. El fracaso de la invasión trofoblástica puede estar relacionado con la actividad secretora desregulada de los trofoblastos, mientras que la alteración de la capa superficial del sincitiotrofoblasto puede contribuir a la "fuga" de gonadotropina coriónica humana (hCG) y alfa-fetoproteína (AFP) en la circulación materna. La reducción del tamaño placentario o la formación defectuosa del sincitiotrofoblasto puede ocasionar una reducción de la producción de proteínas derivadas de la placenta, como la proteína A asociada al embarazo (PAPP-A). La hipoxia puede ser responsable del aumento de la secreción de citoquinas proinflamatorias, tales como el factor de necrosis tumoral (TNF) y la interleuquina1 β , y factores antiangiogénicos, tales como el receptor soluble para el factor de crecimiento endotelial vascular (sFlt-1). La hipoxia también puede dar como resultado un aumento de la apoptosis en los trofoblastos, lo que conduce a la liberación de ADN fetal libre en la circulación materna. El daño de las células endoteliales, la disfunción de la activación plaquetaria y las alteraciones en la coagulación pueden ser responsables del aumento de la selectina P y de los marcadores de la resistencia a la insulina. Muchos de estos marcadores se miden en la gestación como parte del control gestacional [54].

A continuación vamos a desarrollar el uso de la proteína A asociada al embarazo (PAPP-A), dado que es el marcador que utilizaremos posteriormente para nuestro estudio.

PROTEÍNA PLASMÁTICA A ASOCIADA AL EMBARAZO (PAPP-A)

La Proteína plasmática A asociada al embarazo (PAPP-A) es una metaloproteasa, derivada del sincitiotrofoblasto, del factor de crecimiento similar a la insulina unido a la proteína 4 (IGFBP4) que regula positivamente el factor de crecimiento de la insulina (IGF). Por lo tanto, los bajos niveles de PAPP-A se asocian con mayores niveles de IGF unida a proteína (IGFBP4) y, en consecuencia, con niveles más bajos de IGF libre. La IGF juega un papel en la regulación del crecimiento del feto controlando el consumo de glucosa y aminoácidos en el trofoblasto. Por tanto, la PAPP-A estimula la función de mitogénesis de los factores de crecimiento similares a la insulina al adherirse al complejo formado entre tales factores de crecimiento y sus proteínas de unión y, por tanto, el sistema de factores de crecimiento similares a la insulina juega un papel importante en el crecimiento placentario y su desarrollo. Además, se cree que desempeña un papel significativo en el control autocrino y paracrino de la invasión de la decidua por el trofoblasto. La PAPP-A, que se produce en el trofoblasto, tiene un gran valor durante el desarrollo fetal y placentario. Por lo tanto, desde un punto de vista biológico es coherente que las condiciones obstétricas que están asociadas con la invasión trofoblástica insuficiente en el primer trimestre (como la pérdida fetal espontánea, el bajo al nacer peso, la restricción del crecimiento intrauterino y la preeclampsia) estarían asociado con bajos niveles de PAPP-A [10,45,84,85].

La PAPP-A en suero materno es un marcador bioquímico bien establecido y eficaz para el cribado de las trisomías 21, 18 y 13 en combinación con la edad materna, la translucencia nuchal y la gonadotropina coriónica humana (b-hCG) libre en suero materno entre las 11-13 semanas de gestación [27].

Los niveles de PAPP-A en suero materno se afectan por una serie de factores maternos y por lo tanto necesitan ser ajustados para poder compararlos. El nivel de PAPP-A en suero materno varía en función de la edad de la paciente, las semanas de

gestación (gráfico 1), el origen racial, el tabaco y el método de concepción. Después del ajuste de estas características, obtenemos los MoM corregidos [86].

La PAPP-A es producida por el trofoblasto placentario y es secretada desde el día 21 del embarazo. Sus niveles en suero materno aumentan rápidamente durante el primer trimestre (Gráfico 1).

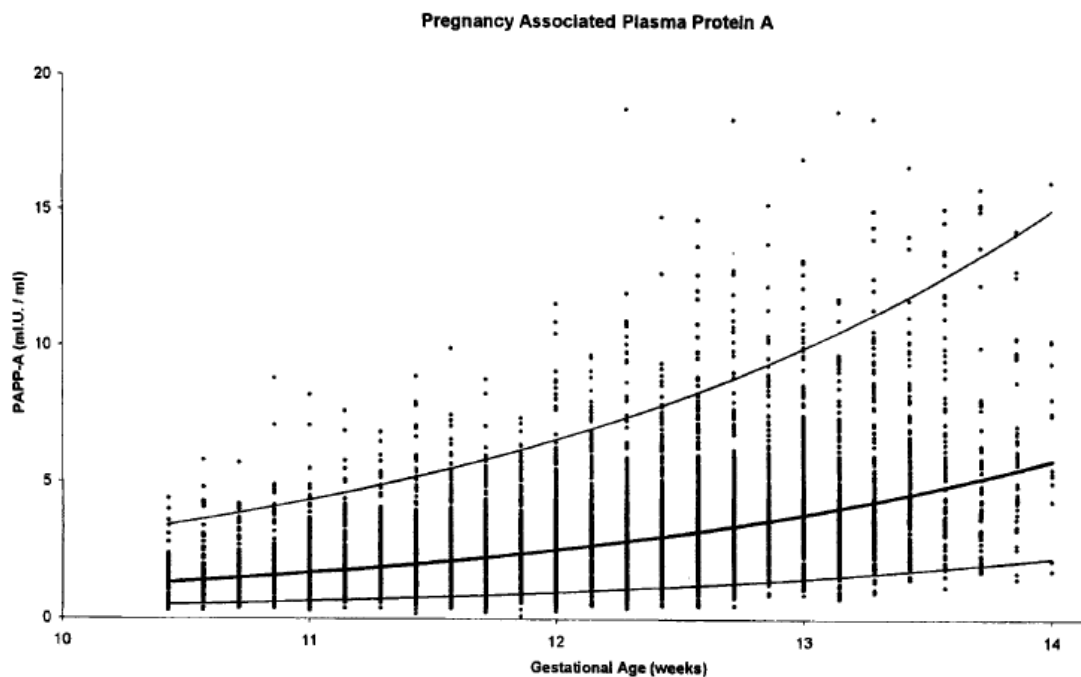


Gráfico 1. Modificaciones de la PAPP-A a lo largo de la gestación [86]. Se muestra la mediana de la PAPP-A en suero materno y los percentiles 5 y 95.

Yigiter et al en el 2011 [10] encontraron una relación significativa entre los niveles bajos de PAPP-A y los índices vasculares (FI, VI, VFI) disminuidos, lo cual muestra que la PAPP-A está relacionada con el crecimiento vascular y volumétrico de la placenta.

Se ha demostrado que los niveles de PAPP-A baja en el primer trimestre se relacionan con complicaciones gestacionales como fetos pequeños para edad gestacional [37,84,86-92] y / o preeclampsia [27,84,86,90,91], aunque la sensibilidad de la PAPP-A utilizada como marcador único en el cribado de estas condiciones sigue siendo decepcionantemente bajo.

COMBINACIÓN MARCADORES

Pilalis et al en 2007 [85] concluyen que la combinación de marcadores como la historia materna, el Doppler uterino alterado y los niveles de PAPP-A baja en el primer trimestre logra mejores resultados que cada uno de los test por separado para predecir PE y fetos pequeños para edad gestacional.

Rizzo et al en 2008 [93] compararon la eficacia del Doppler de la arteria uterina y el volumen placentario medido por ecografía tridimensional calculados solos o en combinación en el primer trimestre para predecir gestaciones que desarrollen PE. Concluyen que el volumen placentario resulta significativamente más bajo en gestantes que desarrollan PE, principalmente en aquellas que el parto tiene lugar por debajo de la semana 32. El IP de las arterias uterinas en el primer trimestre y el volumen placentario medido por ecografía tridimensional muestran sensibilidades parecidas para predecir la PE (50% vs 56%) y la PE con parto antes de las 32 semanas (66,7% vs 66,7%). La combinación de ambos marcadores muestra mejores resultados que el uso independiente de cada uno (sensibilidad predicción PE: 68,7%, sensibilidad predicción PE parto antes de la semana 32 83,3%).

Law et al en 2009 [69] realizan un estudio prospectivo en 619 pacientes analizando marcadores de primer (volumen placentario, IP arterias uterinas, PAPP-A, BHCG) y segundo (volumen placentario e IP arterias uterinas) trimestre para predecir el RCIU. Sus resultados muestran que el volumen placentario es el único marcador independiente de primer trimestre para predecir RCIU, y en el segundo trimestre tanto el volumen placentario como la IP de las arterias uterinas son marcadores

independientes para predecir la RCIU. La combinación de los marcadores no obtiene mejoras en la predicción de RCIU.

Chang et al en sept 2016 [94] estudian marcadores BQ (PAPP-A, PLGF, PP13, sEng), la medida de la tensión arterial y el Doppler de las arterias uterinas en el primer trimestre para predecir el riesgo de preeclampsia precoz con RCIU. La tasa de diagnóstico de preeclampsia precoz con RCIU fue del 67,4% utilizando el modelo predictivo con una tasa de falsos positivos del 5% y 73,2% cuando la tasa de falsos positivos se fijó en el 10%. El modelo predictivo (MAP, mediciones Doppler de la arteria uterina y biomarcadores del suero) tiene valor predictivo para el diagnóstico precoz (11 + 0 a 13 + 6 semanas de gestación) de preeclampsia precoz con RCIU.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS.

I. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS CONCEPTUAL.

La PAPP-A baja en el embarazo se relaciona con los índices vasculares medidos por angio Power Doppler tridimensional (APD-3D) de la placenta y estos pueden ser útiles para predecir complicaciones secundarias a insuficiencia placentaria.

HIPÓTESIS OPERATIVA.

Las gestaciones con PAPP-A baja cursan con índices de vascularización placentarios más bajos a lo largo de la gestación.

II. OBJETIVOS

1.OBJETIVOS PRINCIPALES.

- 1.1 Comparar los volúmenes y la vascularización placentaria APD-3D a lo largo de la gestación en pacientes con PAPP-A baja y en pacientes PAPP-A normal.
- 1.2 Analizar la evolución de la vascularización placentaria APD-3D a lo largo de la gestación en pacientes con PAPP-A baja y PAPP-A normal.

2.OBJETIVOS SECUNDARIOS.

- 2.1 Estudiar la reproducibilidad de los resultados ecográficos en los 3 trimestres.
- 2.2 Analizar las características de las pacientes en función de la PAPP-A.
- 2.3 Evaluar la relación entre la PAPP-A bajas y las complicaciones gestacionales.
- 2.4 Determinar si las complicaciones perinatales tienen relación con la vascularización placentaria APD-3D.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS.

I. PACIENTES

Realizamos un estudio longitudinal de cohortes prospectivo de 216 gestantes seguidas en las consultas de tocología del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda, comparando pacientes con PAPP-A baja con un grupo control de pacientes con PAPP-A normal.

El periodo de estudio fue de Febrero de 2015 a Septiembre de 2016, ambos incluidos. Durante este periodo se estudiaron un total de 216 gestantes.

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se realizó una captación de las pacientes en la consulta de ecografía de primer trimestre (gestación entre 11 y la 13+6 semanas, lo cual corresponde a una medición del CRL de 45-84mm) y se las clasificó según el nivel de PAPP-A en pacientes con PAPP-A baja o pacientes con PAPP-A normal.

Las pacientes que aceptaron participar en el estudio firmaron un consentimiento informado en el que aprobaban que sus datos pudieran ser utilizados con fines científicos. El comité de ética del hospital aprobó el estudio.

Se realizó una ecografía tridimensional de la placenta durante el estudio ecográfico del primer trimestre, otra posterior durante el estudio ecográfico del segundo trimestre, y otra posterior en una cita adicional en la semana 28 de gestación. Mediante esta ecografía tridimensional valoramos la vascularización placentaria a través de los índices vasculares, como explicaremos más adelante. Posteriormente analizamos las complicaciones gestacionales y los resultados perinatales.

De las 216 pacientes en 187 casos tenemos los datos de las ecografías tridimensionales en los 3 trimestres, en 24 casos solo de 2 trimestres (12 casos primero y segundo; y 12 casos primero y tercero) y en 5 casos sólo del primer trimestre. De las 216 pacientes, solamente en 4 casos no conocemos el desenlace del parto.

Los criterios de inclusión fueron:

- Gestantes con embarazos únicos que acudían a la consulta de ecografía entre la semana 11 y 13+6 de gestación.
- Pacientes que desearon realizar el cribado de cromosomopatías del primer trimestre, por lo que se habían realizado la determinación de PAPP-A previa a la consulta ecográfica (solicitada desde la consulta de tocología).
- Gestantes que al informarlas del estudio y del seguimiento deseaban controlar la gestación en nuestro centro y firmaban el consentimiento informado.
- Gestantes sin enfermedades preexistentes (diabetes, hipertensión arterial, enfermedades renales, enfermedades autoinmunes).

Los criterios de exclusión fueron:

- Pacientes que no tenían determinada la PAPP-A previa a la ecografía del primer trimestre.
- Pacientes con embarazos múltiples, o inicialmente dobles.
- Fetos con anomalía estructural o cromosómica, detectada en la ecografía de primer trimestre.

II. MATERIAL Y MÉTODOS

CÁLCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL

Para calcular el tamaño muestral necesario para el estudio utilizamos el paquete estadístico EPIDAT® (versión 4.1; programa para análisis epidemiológico y estadístico desarrollado por la Dirección Xeral de Innovación e Xestión da Saúde Pública de la Consellería de Sanidade Xunta de Galicia) mediante el cálculo del tamaño de muestra para estudios de cohortes. La razón entre PAPP-A normales (no expuestos) y PAPP-A baja (expuestos) la establecimos en 3/1; y estimamos una diferencia en los índices de vascularización placentarios APD-3D de al menos un 10% entre los 2 grupos de estudio, con un nivel de confianza del 95% y una potencia estadística del 80%. El tamaño muestral necesario para nuestro estudio fue de 216 pacientes, con 162 PAPP-A normales y 54 pacientes PAPP-A bajas.

PAPP-A

La PAPP-A fue medida por el laboratorio en mUI/ml. La concentración de PAPP-A obtenida fue convertida, por parte del laboratorio de Bioquímica, a MoMc tras la corrección según el CRL, el peso materno, el hábito tabáquico, el origen racial, la paridad y el método de concepción. También influiría en el cálculo la diabetes pregestacional, pero en nuestro estudio no incluimos ninguna paciente con esta enfermedad, dado que es uno de los criterios de exclusión (enfermedades maternas preexistentes).

Analizando nuestros datos entre enero de 2014 y diciembre de 2015 el valor correspondiente al percentil 5 es de 0,40 MoMc y al percentil 10 es de 0,51 MoMc. Decidimos escoger el valor del percentil 10 para definir el valor de PAPP-A baja en nuestras pacientes (Tabla 4).

		PERCENTILES														
SEM	CASOS	1	2,5	5	10	20	30	40	50	60	70	80	90	95	97,5	99
8	32	0,07	0,07	0,10	0,17	0,25	0,29	0,36	0,41	0,47	0,67	0,84	0,96	1,04	1,16	1,16
9	884	0,14	0,21	0,27	0,35	0,46	0,56	0,70	0,80	0,94	1,10	1,38	1,83	2,40	2,78	3,28
10	2770	0,24	0,34	0,42	0,52	0,72	0,88	1,04	1,22	1,43	1,69	2,03	2,68	3,23	3,98	4,86
11	1029	0,40	0,50	0,65	0,85	1,12	1,33	1,56	1,84	2,14	2,54	3,02	4,02	4,94	5,68	7,32
12	378	0,62	0,76	0,99	1,27	1,69	2,03	2,28	2,75	3,34	3,89	4,85	6,58	8,29	9,38	16,20
13	193	1,06	1,25	1,55	2,03	2,63	3,11	3,70	4,54	5,14	5,88	7,60	9,50	19,40	21,10	28,30
TOTAL	5284	0,21	0,32	0,40	0,51	0,74	0,92	1,12	1,35	1,61	1,96	2,51	3,48	4,70	6,00	8,66

Tabla 4. Valores de percentiles de PAPP-A por semanas de gestación desde Enero 2014 a Diciembre de 2015 en el Hospital Puerta de Hierro-Majadahonda.

ESTUDIO EN EL PRIMER TRIMESTRE

En la ecografía de primer trimestre se analizaron los mismos parámetros que se realizan en el resto de las pacientes que acuden a dicha ecografía, los cuales se rigen por el Protocolo de la SEGO de 2015 para la ecografía de primer trimestre [95] e incluyen:

- Identificar el número de embriones.
- Identificación del latido cardiaco embrionario.
- Estimación de la edad de gestación mediante el CRL.
- Detección y medida de la translucencia nuchal y otros marcadores de cromosomopatías como el ductus venoso, la insuficiencia tricuspídea y la valoración de la presencia del hueso nasal.
- Realización de un estudio morfológico precoz e identificación de la ecoestructura placentaria.
- Identificar la existencia de patología uterina y de los anejos.

Además en nuestro centro se analiza el índice de pulsatilidad Doppler de las arterias uterinas en todas las pacientes en el primer trimestre de la gestación. La realización en el primer trimestre se realizó vía transvaginal obteniendo una sección sagital del cérvix y moviendo la sonda lateralmente hasta visualizar el plexo vascular paracervical. En este punto se utilizó el Doppler color para identificar la arteria uterina a nivel de la unión cervico-uterina y se midió el IP antes de la ramificación de las arterias uterinas en las arterias arqueadas. Se midieron el IP de ambas arterias uterinas y se realizó la media. El resultado se clasificó como normal o patológico, según tablas preestablecidas, en función de las semanas de gestación.

A las pacientes de nuestro estudio se les realizó de forma adicional una captura ecográfica tridimensional de la placenta para la determinación del volumen placentario y la valoración de la vascularización.

Las ecografías de primer trimestre fueron realizadas por la Dra. Martínez-Payo que se encargó de captar a las pacientes y de explicarles el estudio. La ecografía se realizó en un ecógrafo Voluson 730 Expert (GE Medical Systems), equipado con un 3 transductores: un transductor convex multifrecuencia para la vía abdominal de 2-7 MHz, un transductor endocavitario de 4-9 MHz y un transductor abdominal de tiempo real en 4D de 2-8 MHz usado para la ecografía tridimensional. Es sabido que el índice de vascularización está influenciado por los ajustes del Power Doppler, por lo que para minimizar errores en las medidas se utilizó una configuración preestablecida para la toma de los parámetros en todas las pacientes. Estas medidas fueron: realizar la ecografía vía abdominal y situar la caja de color del Power Doppler en toda la placenta con valores Doppler estandarizados (calidad de la imagen normal, Ganancia -5, frecuencia de pulsos de repetición 0.9 KHz, filtro de pared bajo1, ángulo de barrido de la imagen en escala de grises 85º, zoom 1.6, focus 1, frecuencia de armónicos alta). Para la captura tridimensional se colocó una caja de volumen, de la misma dimensión que la caja color, sobre esta, y se inició el proceso de grabación utilizando un preset de máxima calidad y luego se almacenó. La velocidad de grabación fue la misma en todas las pacientes (20 segundos). Se asignó la categoría de fácil o difícil en función de la dificultad en la realización de la captura.

Parámetro	Posibilidades	Ajustes predefinidos	Ajustes utilizados
<i>MODO POWER DOPPLER. Sonda abdominal.</i>			
<i>Potencia</i>	100-0% (ALARA)	97%	97%
<i>Ganancia</i>	(-15) – (+15)	-4,8	-5
<i>Frecuencia</i>	Baja-media-alta	Baja	Alta
<i>Calidad</i>	Alta-normal-baja	Normal	Alta
<i>Filtro de pared</i>	B1-B2-M1-M2-A1-A2-Max	¿?	B1
<i>PRF</i>	0,1Khz-11Khz	0,9	0,9
<i>MODO 3D/4D</i>			
<i>Modo adquisición</i>	Superficie/esquelético/predeterminado	NO	Predeterminado
<i>Ángulo de volumen</i>	20-90º	65º	85º

Tabla 5. Ajustes utilizados para la ecografía tridimensional.

ESTUDIO DE LA PLACENTA EN EL SEGUNDO Y EN EL TERCER TRIMESTRE

A las pacientes incluidas en el estudio se les realizó un segundo estudio de la vascularización placentaria mediante ecografía tridimensional durante la ecografía morfológica de la semana 20 de gestación y otro estudio adicional en la semana 28 de gestación (en vista a la detección del CIR precoz, que es el que podría tener más relevancia diagnóstica).

En la ecografía de la semana 20 también realizamos el IP de las uterinas. En este caso se colocó un transductor transabdominal en el cuadrante inferior del abdomen, en ángulo medial, y se utilizó de nuevo el Doppler color para identificar la arteria uterina, en el cruce aparente con la arteria ilíaca externa. Las mediciones se tomaron aproximadamente 1 cm distal al punto de cruce. Se calcularon las IP de

ambas uterinas, y se realizó la media de ambas mediciones. El resultado se clasificó como normal o patológico, según tablas preestablecidas, en función de las semanas de gestación.

En el estudio de la semana 28 se calculó el peso fetal estimado y se clasificaron los fetos dentro de un grupo de normopeso (percentiles 10-90), macrosomía fetal (> percentil 90), fetos pequeños para edad gestacional-PEG (percentil 3-10 con Doppler normal) o fetos con crecimiento intrauterino retardado-CIR (percentil < 10 con Doppler alterado o fetos con percentil <3).

Ambas ecografías fueron realizadas por la Dra. Martínez-Payo o por otros miembros del equipo de Diagnóstico Prenatal con el mismo conocimiento en el manejo de la realización de la ecografía tridimensional, en un equipo de las mismas características que describimos anteriormente para la ecografía de primer trimestre.

En el segundo y en el tercer trimestre sólo una parte del volumen útero-placentario puede ser evaluado mediante la captura tridimensional, a diferencia del primer trimestre en el que se puede incluir toda la placenta en la captura. Como el volumen completo de la placenta no puede ser adquirido en gestaciones avanzadas usando la tecnología 3D, decimos realizar la captura sobre la zona de inserción placentaria del cordón umbilical.

En ambas ecografías, tanto en semana 20 como en semana 28, dado el tamaño del feto cambiamos algunos parámetros para realizar la captura tridimensional que fueron reducir el ángulo a 65º, situar la caja de color del Power Doppler en todo el volumen máximo de placenta captado por la pantalla, con valores Doppler estandarizados (calidad de la imagen normal, Ganancia -5, PRF 0.9 KHz, filtro de pared bajo1, ángulo de barrido de la imagen en escala de grises 65º, zoom 1.6, focus 1, frecuencia de armónicos alta). Para la captura tridimensional se colocó una caja de volumen, de la misma dimensión que la caja color, sobre esta, y se inició el proceso de grabación utilizando un preset de máxima calidad y luego se almacenó. La velocidad de grabación fue la misma en todas las pacientes (10 segundos).

En caso de producirse artefactos durante la recogida del volumen, debidos por ejemplo a movimientos fetales, se repitió la toma. Se asignó la categoría de fácil o difícil en función de la dificultad en la realización de la captura.

ANÁLISIS DE INDICES DE VASCULARIZACION APD-3D:

Posteriormente, a partir de las capturas tridimensionales de la placenta se calcularon los volúmenes placentarios y los índices de vascularización (índice de vascularización, índice de flujo e índice de vascularización-flujo) off-line mediante el programa VOCAL (Virtual Organ Computer-Aided Analysis program) incluido en el Software de GE 4D view. La obtención de estos valores se hizo de forma cegada para los valores de la PAPP-A por los investigadores.

ANÁLISIS DEL PRIMER TRIMESTRE

En el primer trimestre de gestación analizamos off-line, a partir de la captura ecográfica tridimensional, el volumen placentario y los índices vasculares.

Para calcular el volumen placentario (PV) utilizamos el modo manual para realizar el contorno de la placenta rastreando el plano A (longitudinal), fijando la rotación en 30 grados, por lo cual realizábamos seis contornos de cada placenta a mano. Una vez que todos los contornos se habían elaborado, el programa calculó automáticamente el volumen de la placenta en cm³ y realizó un histograma para determinar los índices vasculares. Los índices vasculares calculados fueron: índice de vascularización (VI) que mide el número de voxels de color en el volumen estudiado y representa el número de vasos sanguíneos en los tejidos y expresándolo como porcentaje; índice de flujo (FI) que representa el valor promedio de color de todos los voxels de colores, lo cual indica la intensidad media del flujo sanguíneo y es expresado como un número entero de 0 a 100; y el índice de vascularización-flujo (VFI) que representa tanto el flujo sanguíneo como la vascularización y se expresa como un número entero de 0 a 100 (Figura 26). También calculamos el cociente placentario

(PQ) para cada paciente, que resulta de la división del volumen placentario (PV) entre el CRL del embrión.

Realizamos un estudio para evaluar la reproducibilidad de dicha técnica. A partir de la captura placentaria APD-3D realizada en la consulta, dos investigadores diferentes (el investigador principal, ECL y la Dra. Martínez-Payo-CMP) calcularon offline los datos en 69 pacientes. Los resultados de dicho estudio fueron publicados en la revista European Journal of Obstetric and Gynecology [96] y los comentaremos en el próximo apartado.

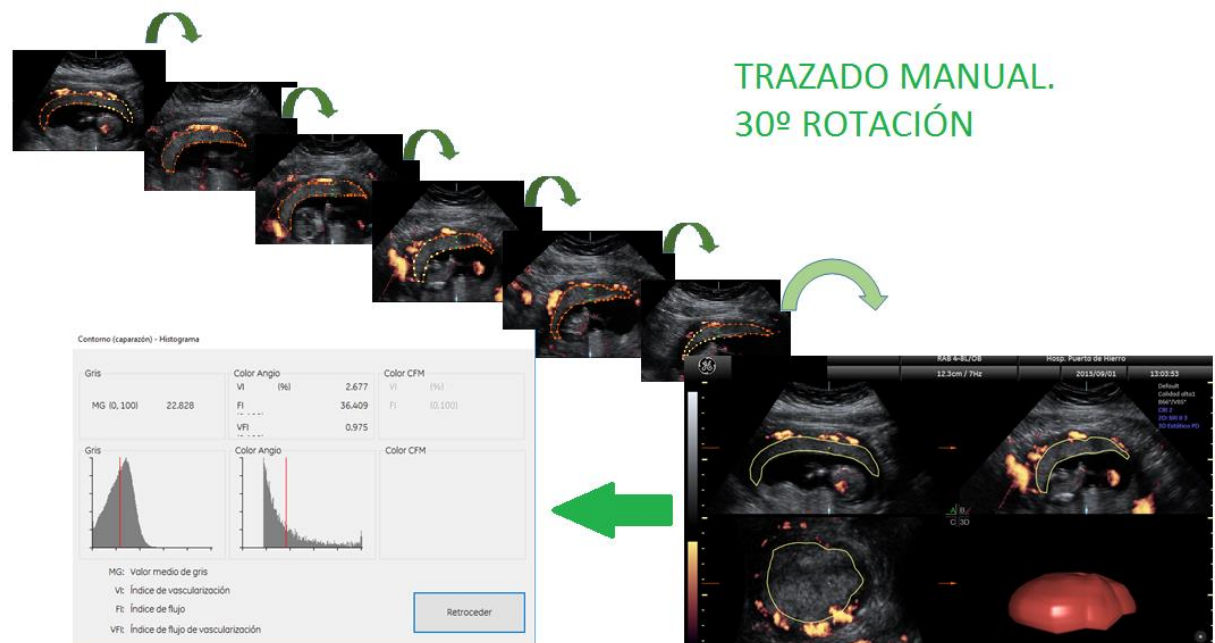


Figura 26. Análisis del volumen placentario medido mediante ecografía tridimensional angio Power Doppler en el primer trimestre, a través del modo manual con 30º de rotación, y representación del histograma a partir de la medida del volumen placentario.

ANÁLISIS DEL SEGUNDO Y DEL TERCER TRIMESTRE

El análisis del volumen placentario resultó más complicado por diversas causas:

- Movimientos fetales. En estos casos se repitió la toma, hasta obtener una toma sin artefactos.
- En la literatura se describen diversas formas de obtener una muestra placentaria para el cálculo de los índices vasculares:
 - Biopsia vascular [63,64]
 - Obtener todo el volumen de la placenta

En nuestro estudio decidimos la realización de una biopsia vascular en la zona central de la placenta dado que analizar todo el volumen de la placenta era complicado por conflictos de espacio, principalmente en placentas en la cara posterior, y porque al analizar la reproducibilidad del primer trimestre nos pareció que modificaciones entre los volúmenes en los distintos observadores no modificaban sustancialmente los índices de vascularización, ya que la mayoría de los vasos se localizan en la zona central de la placenta. En los estudios publicados acerca de la biopsia placentaria se han descrito numerosas modalidades a la hora de realizarla; hay autores que utilizan las biopsias placentarias múltiples como Guiot [49], Noguchi [14], Jones [19], Luria [72] o Yuan [82] y autores que utilizan la biopsia placentaria única como Mercé [8], Guimares [20] o Lai [18]. Nosotros decidimos utilizar la biopsia placentaria única.

Los índices vasculares placentarios fueron obtenidos mediante la obtención de una esfera a modo de biopsia placentaria usando el modo esfera en el programa VOCAL. La colocación de los límites de un eje de referencia virtual fue entre las placas basal y coriónica (con exclusión de las dos) y midiendo el volumen de una esfera por rotación automática de alrededor de ese eje fijo. Los índices vasculares se calculan automáticamente desde el programa a partir de la esfera placentaria mediante la obtención del histograma (Figura 27). También recogimos la medida del grosor

placentario, que lo definimos como la medida de la placenta desde la placa coriónica a la placa basal en la zona donde situamos el eje para tomar la esfera placentaria.

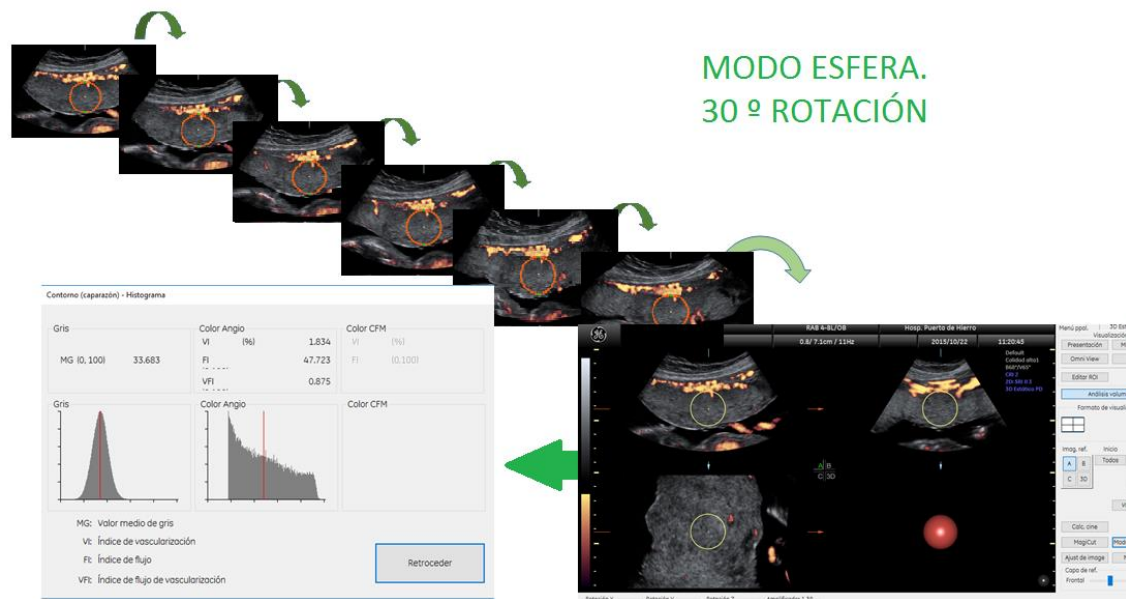


Figura 27. Análisis del volumen placentario 3D en el segundo y en el tercer trimestre, a través del modo esfera, y representación del histograma a partir de la medida de la esfera placentaria.

Al igual que en el primer trimestre realizamos un estudio de la reproducibilidad en el segundo y en el tercer trimestre. Analizamos los datos de las capturas placentarias APD-3D del segundo y del tercer trimestre de forma off-line en 70 pacientes. En este caso los investigadores fueron el investigador principal-ECL- y la Dra. Engels-VEC. Mostraremos los resultados también el siguiente apartado.

DESCRIPCIÓN DE VARIABLES

Las variables consideradas en este estudio pueden dividirse en diferentes grupos, que se exponen a continuación:

VARIABLES DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES

- Edad (edad_materna): variable cuantitativa continua. Define la edad de la madre en años.
- Gestaciones previas (gest_previas): variable cuantitativa continua. Define los embarazos previos de la paciente.
- Tipo de embarazo (tipo_emb): variable cualitativa politómica. Define el tipo de embarazo de la paciente. Asigna el valor 1 a los embarazos naturales o mediante inseminación artificial, el valor 2 a las fecundaciones in vitro y el valor 3 a las ovodonaciones.
- Índice de masa corporal (IMC): variable cuantitativa continua.
- Fumadora (fuma): variable cualitativa dicotómica. Define el hábito tabáquico. Asigna el valor 1 a las pacientes fumadoras y 2 a las pacientes no fumadoras.
- Raza (raza): variable cualitativa politómica. Define la raza de la paciente. Asigna el valor 1 a la raza caucásica, el valor 2 a la africana y el valor 3 a las asiáticas.

VARIABLES DE PRIMER TRIMESTRE

- PAPP-A (PAPPA_MoMc): variable cuantitativa continua. Define el valor de la PAPP-A corregida en MoM.
- Asignación al grupo exposición o control en función de la PAPP-A (PAPPA_categorica): variable cualitativa dicotómica. Asigna el valor 1 a las PAPP-A normales ($> 0,5$ MoMc) y el valor 2 a las PAPP-A bajas ($\leq 0,5$ MoMc).

- Longitud cráneo-caudal del embrión (CRL_mm): Variable cuantitativa continua. Define la medida del embrión medido por ecografía bidimensional. Unidad: mm.
- Días de gestación (días_gest): variable cuantitativa continua. Define la edad gestacional en función de la medida del CRL. Unidad: días.
- Localización de la placenta (localización_placenta): variable cualitativa politómica. Define la localización de la placenta según la ecografía bidimensional. Asigna el valor 1 a las placentas anteriores, el valor 2 a las placentas posteriores y el valor 3 a las placentas de localización indefinida.
- Índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IPUt_sem_12): variable cuantitativa continua. Define el valor del IP medio de las arterias uterinas en el primer trimestre, medido por ecografía bidimensional.
- Clasificación en función del IP de las arterias uterinas en el primer trimestre (uterinas_sem_12): variable cualitativa dicotómica. Asigna el valor 1 a las uterinas con IP medio normal (<percentil 95) y el valor 2 a las uterinas con IP medio patológico (> percentil 95). Dicho cálculo se efectúa en función de las semanas de gestación.
- Dificultad de la captura (dificultad_sem12): variable cualitativa dicotómica. Asigna el valor 1 a las capturas tridimensionales consideradas difíciles y el valor 2 a las capturas tridimensionales consideradas fáciles. La asignación la realiza el ecografista que ha realizado la captura en función de las veces que ha sido necesario repetir la captura para la obtención de la imagen final.
- Volumen placentario (PV_sem_12): variable cuantitativa continua. Define el volumen placentario medido por ecografía tridimensional. Se expresa en ml.
- Cociente placentario (PQ): variable cuantitativa continua. Se obtiene al dividir el volumen placentario entre el CRL del embrión.

- Índice de vascularización (VI_sem_12): variable cuantitativa continua. Mide el número de voxels color en el volumen estudiado, representando de esta manera el número de vasos en el tejido y expresándolo como un porcentaje. Unidades: 0-100
- Índice de flujo (FI_sem_12): variable cuantitativa continua. Es el valor promedio del color en todos los voxels color, por lo que representa la intensidad media del flujo en una escala entre 0 y 100.
- Índice de vascularización-flujo (VFI_sem_12): variable cuantitativa continua. Es el valor promedio del color en todos los voxels grises y color de la región estudiada, representando de esta forma tanto la vascularización como el flujo en una escala entre el 0 y el 100.

VARIABLES DE SEGUNDO TRIMESTRE (semana 20 de gestación)

- Índice de pulsatilidad de las arterias uterinas (IPUt_sem20): variable cuantitativa continua. Define el valor del IP medio de las arterias uterinas en el segundo trimestre, medido por ecografía bidimensional.
- Clasificación en función del IP de las arterias uterinas en el segundo trimestre (uterinas_sem20): variable cualitativa dicotómica. Asigna el valor 1 a las uterinas con IP medio normal (<percentil 95) y el valor 2 a las uterinas con IP medio patológico (< percentil 95). Dicho cálculo se efectúa en función de las semanas de gestación.
- Dificultad de la captura (dificultad_sem20): variable cualitativa dicotómica. Asigna el valor 1 a las capturas tridimensionales consideradas difíciles y el valor 2 a las capturas tridimensionales consideradas fáciles. La asignación la realiza el ecografista que ha realizado la captura en función de las veces que ha sido necesario repetir la captura para la obtención de la imagen final.
- Grosor placentario (Grosor_sem20): variable cuantitativa continua. Define el grosor placentario medido por ecografía bidimensional. La medida se realiza

desde la placa coriónica a la placa basal en la donde situamos el eje para tomar la esfera placentaria. Se expresa en mm.

- Volumen de la esfera (PV_sem_20): variable cuantitativa continua. Define el volumen de la esfera placentaria obtenida por ecografía tridimensional. Se expresa en ml.
- Índice de vascularización (VI_sem_20): variable cuantitativa continua. Mide el número de voxels color en el volumen estudiado, representando de esta manera el número de vasos en el tejido y expresándolo como un porcentaje. Unidades: 0-100
- Índice de flujo (FI_sem_20): variable cuantitativa continua. Es el valor promedio del color en todos los voxels color, por lo que representa la intensidad media del flujo en una escala entre 0 y 100.
- Índice de vascularización-flujo (VFI_sem_20): variable cuantitativa continua. Es el valor promedio del color en todos los voxels grises y color de la región estudiada, representando de esta forma tanto la vascularización como el flujo en una escala entre el 0 y el 100.

VARIABLES DE TERCER TRIMESTRE (semana 28 de gestación)

- Dificultad de la captura (dificultad_sem28): variable cualitativa dicotómica. Asigna el valor 1 a las capturas tridimensionales consideradas difíciles y el valor 2 a las capturas tridimensionales consideradas fáciles. La asignación la realiza el ecografista que ha realizado la captura en función de las veces que ha sido necesario repetir la captura para la obtención de la imagen final.
- Grosor placentario (Grosor_sem28): variable cuantitativa continua. Define el grosor placentario medido por ecografía bidimensional. La medida se realiza desde la placa coriónica a la placa basal en la donde situamos el eje para tomar la esfera placentaria. Se expresa en mm.

- Volumen de la esfera (PV_sem28): variable cuantitativa continua. Define el volumen de la esfera placentaria obtenida por ecografía tridimensional. Se expresa en ml.
- Índice de vascularización (VI_sem_28): variable cuantitativa continua. Mide el número de voxels color en el volumen estudiado, representando de esta manera el número de vasos en el tejido y expresándolo como un porcentaje. Unidades: 0-100
- Índice de flujo (FI_sem_28): variable cuantitativa continua. Es el valor promedio del color en todos los voxels color, por lo que representa la intensidad media del flujo en una escala entre 0 y 100.
- Índice de vascularización-flujo (VFI_sem_28): variable cuantitativa continua. Es el valor promedio del color en todos los voxels grises y color de la región estudiada, representando de esta forma tanto la vascularización como el flujo en una escala entre el 0 y el 100.
- Peso fetal estimado (PFE_sem28): variable cuantitativa continua. Es el peso fetal estimado por ecografía bidimensional, a partir de la fórmula de Hadlock. Se expresa en gramos.
- Categoría de peso (categoría_peso): variable cualitativa politómica. Clasifica el peso fetal estimado en función de las semanas de gestación y del sexo fetal en 4 grupos (según la calculadora del hospital Clinic para población española): 1: peso fetal estimado normal para la edad gestacional; 2: macrosomía fetal (si percentil > 90); 3: pequeño para edad gestacional-PEG (si percentil 3-10 con Doppler normal); 4: crecimiento intrauterino retardado-CIR (si <percentil 3 o <percentil 10 con Doppler alterado).

VARIABLES RECOGIDAS TRAS EL PARTO

- Complicaciones durante la gestación (compl_i_no): variable cualitativa dicotómica. Asigna el valor 1 a la ausencia de complicación gestacional y el valor 2 a las pacientes con alguna complicación durante la gestación. En el caso de que se asigne el valor 2 se especifica la complicación ocurrida, que puede ser:
 - Retraso en el crecimiento intrauterino. Se definen así los fetos < percentil 10, bien sean PEG o CIR.
 - RPM pretérmino. Engloba a las pacientes con bolsa rota antes de la semana 37
 - Prematuro. Parto acontecido antes de la semana 37.
 - Preeclampsia. Pacientes con TA elevadas durante la gestación asociado a proteinuria.
 - Diabetes gestacional. Pacientes con el diagnóstico de diabetes gestacional durante el curso del embarazo.
 - Metrorragia de tercer trimestre. Pacientes con sangrado en el tercer trimestre de la gestación.
 - Oligoamnios. Pacientes con líquido amniótico por debajo de los índices de normalidad.
 - Feto cruz. Muerte fetal intraútero en el curso de la gestación.
 - Parto inmaduro. Parto entre la semana 22 y 24 de gestación.
 - Amenaza de parto prematuro (APP). Contracciones uterinas con modificación cervical antes de la semana 34+6.
- Semanas de parto (semanas_parto): variable cuantitativa discreta. Semanas en las que tiene lugar el parto.
- Peso del recién nacido (peso_RN): variable cuantitativa continua. Es el peso del recién nacido tras el parto. Se expresa en gramos.
- Categoría de peso recién nacido (categoría_peso_nacimiento): variable cualitativa politómica. Clasifica el peso del recién nacido en función de las

semanas de parto y del sexo fetal en 3 grupos (según tablas neonatales ajustadas para población Española): 1: peso adecuado para edad gestacional; 2: bajo peso para edad gestacional (si < percentil 10); 3: macrosomía neonatal (si percentil > 90).

- Sexo del recién nacido (sexo_RN): variable cualitativa dicotómica. Asigna el valor 1 a los recién nacidos varones y el valor 2 a los recién nacidos mujeres.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Con todas las variables recogidas, creamos una base de datos en SPSS® (Statistical Package for the Social Science; versión 20). El análisis estadístico se llevó a cabo con la ayuda de este mismo programa, con el programa STATA® (Data Analysis and Statistical Software; versión 13) y con el paquete estadístico MEDCALC®.

ANÁLISIS DESCRIPTIVO

Describimos las variables continuas en forma de media, desviación típica, mínimo, máximo y percentiles 25, 50 y 75, y las cualitativas como número de casos, porcentaje y porcentaje válido (teniendo en cuenta los casos perdidos).

ANÁLISIS DE LA REPRODUCIBILIDAD

El análisis estadístico se realizó mediante el programa SPSS®. Tanto en el primer, como en el segundo, como en el tercer trimestre se obtuvo la variabilidad intra e interobservador, que se expresó como un coeficiente de correlación intraclase intra e interobservador. En el segundo y en el tercer trimestre también se obtuvo el coeficiente de correlación de concordancia (CCC). Para evaluar el grado de concordancia intra e inter-observador aplicamos el gráfico Bland-Altman [97] realizado mediante el programa MEDCALC®. Este método gráfico muestra un diagrama de dispersión de las diferencias frente a las medias de las dos mediciones. Las líneas horizontales representan la media de la diferencia y los límites del acuerdo, que se definen como $\pm 1,96$ por la media de la diferencia. Encontramos buenos acuerdos intra e interobservador cuando la media de la diferencia es cercana a 0.

ANÁLISIS UNIVARIANTE

Realizamos el análisis estadístico univariante mediante el paquete informático SPSS®, analizando las variables cualitativas mediante tablas de contingencia con el estadístico Chi-cuadrado. Las variables cuantitativas se analizaron comparando el grupo control con el grupo de estudio (PAPP-A bajas) mediante la prueba U de Mann-Whitney de muestras independientes, al no cumplirse la asunción de normalidad en la variable numérica. Consideramos como significativo un error alfa menor o igual del 5% para todos los análisis.

ANÁLISIS MULTIVARIANTE

Realizamos el análisis estadístico multivariante mediante el paquete informático STATA®, realizando un análisis GEE (Generalized estimating equation). Estos modelos tienen en cuenta que una misma mujer tiene varias mediciones a lo largo del tiempo y ajustan por esa correlación. La predicción que hacen se refiere a la asociación de la PAPP-A baja a lo largo del tiempo con respecto a cada variable dependiente (VI, FI, VFI). Se presentan las estimaciones y sus correspondientes intervalos de confianza al 95%.

ÉTICA Y LEGISLACIÓN

Los procedimientos han sido revisados por el comité ético de investigación clínica del Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda-Madrid, considerando que su planteamiento es aceptable desde el punto de vista metodológico y ético.

En España, el derecho de privacidad de los pacientes está protegido por el consentimiento informado, regulado por la "Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica". Todas nuestras pacientes firmaron en la ecografía de primer trimestre un consentimiento en el que se les informaba del estudio en el que aceptaban participar.

RESULTADOS

I. ANÁLISIS DESCRIPTIVO

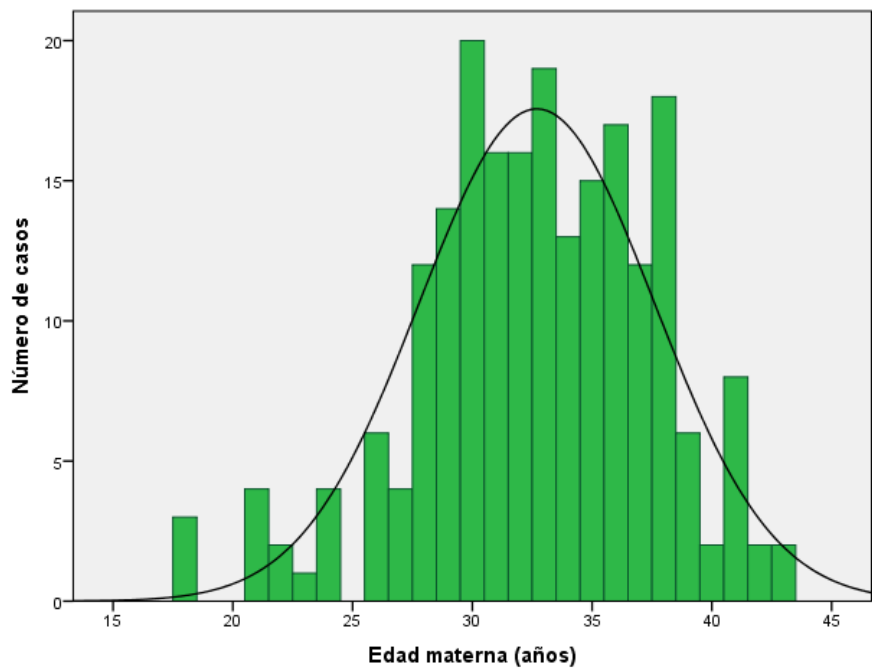
DESCRIPCIÓN DE LAS PACIENTES

EDAD MEDIA DE LAS PACIENTES

La **edad media** global de las pacientes en el momento de su inclusión en el estudio fue de **32,69 ± 4,9 años (rango 18-43 años)**, como se muestra en la tabla 6. La gráfica 2 representa la distribución de las pacientes por edad en el momento del reclutamiento.

Edad materna (años)		
N		216
Media		32,69
Des. típica		4,91
Mínimo		18
Máximo		43
Percentiles	25	30,00
	50	33,00
	75	36,00

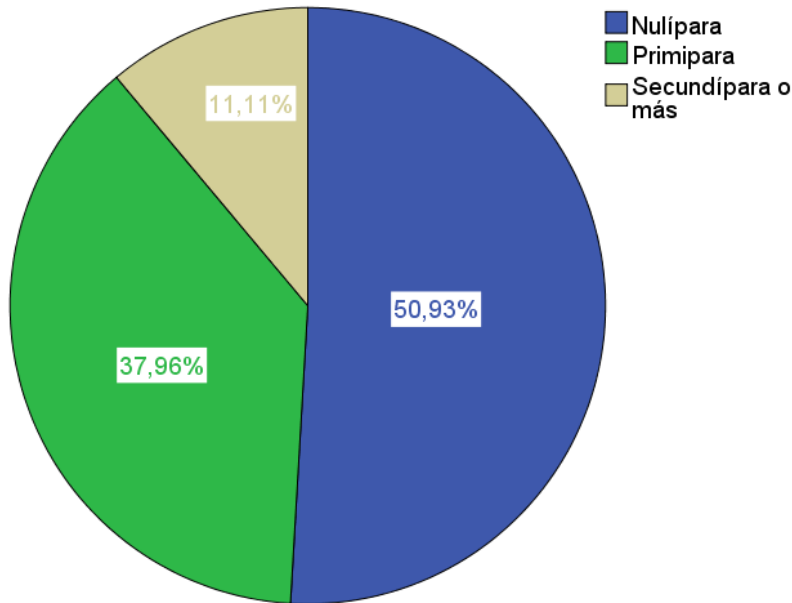
Tabla 6. Edad de las pacientes en el momento de su inclusión en el estudio.



Gráfica 2. Distribución de las pacientes por edad en el momento del reclutamiento.

GESTACIONES PREVIAS

Las pacientes incluidas en el estudio fueron 87 **primigestas (40,3%)**, 69 **secundigestas (31,9%)** y 60 **tercigestas o más (27,8%)**. De estas pacientes 110 eran **nulíparas (50,9%)**, 82 eran **primíparas (38%)** y 24 eran **secundíparas o más (11,1%)**. En la gráfica 3 podemos ver la distribución de las pacientes según la paridad.



Gráfica 3. Distribución de las pacientes según la paridad.

TIPO DE EMBARAZO

La importancia del tipo de embarazo radica en que se han relacionado las técnicas de reproducción asistida con la insuficiencia placentaria. Dado que nuestras pacientes están agrupadas según el nivel de PAPP-A en MoMc esto no sería un problema porque los MoMc tienen en cuenta si es un embarazo natural o una técnica de reproducción asistida al realizar la corrección.

De las 216 pacientes analizadas 205 eran **gestaciones espontáneas (94,9 %)**, 9 **fecundaciones in vitro (4,2 %)** y 2 **ovodonaciones (0,9%)** (Tabla 7).

	N	Porcentaje
Natural / IA	205	94,9%
FIV	9	4,2%
OVODON	2	0,9%
Total	216	100%

Tabla 7. Distribución de las pacientes según el tipo de embarazo.

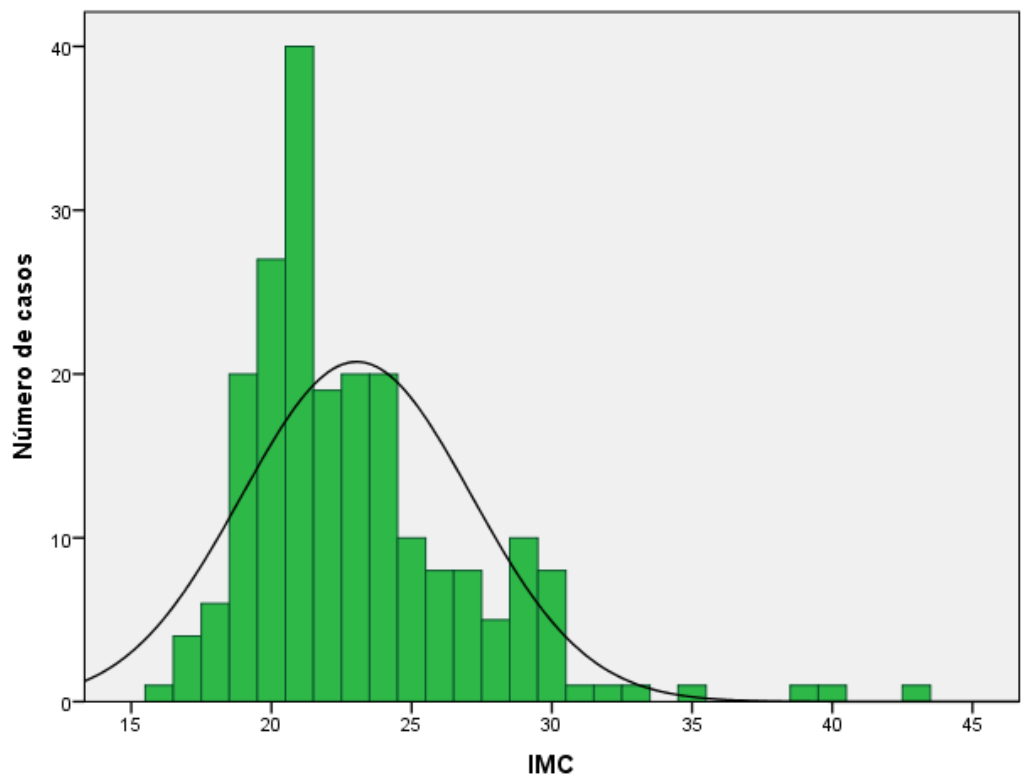
ÍNDICE DE MASA CORPORAL

El índice de masa corporal (IMC) también puede influir en los datos recogidos sobre la insuficiencia placentaria. Al igual que el tipo de embarazo esto no sería un problema porque los MoMc tienen en cuenta el peso materno al realizar la corrección.

Las pacientes incluidas en el estudio tenían un **IMC** medio de **23,04 ± 4,095 (rango 16-43)**, como se muestra en la tabla 8. En la gráfica 4 se muestra una distribución del porcentaje de pacientes según el IMC en el momento del reclutamiento.

		IMC
N	Válidos	213
	Perdidos	3
Media		23,04
Des. típica		4,09
Mínimo		16
Máximo		43
Percentiles	25	20,00
	50	22,00
	75	25,00

Tabla 8. IMC en el momento del reclutamiento.



Gráfica 4. Distribución de las pacientes según el IMC en el momento del reclutamiento.

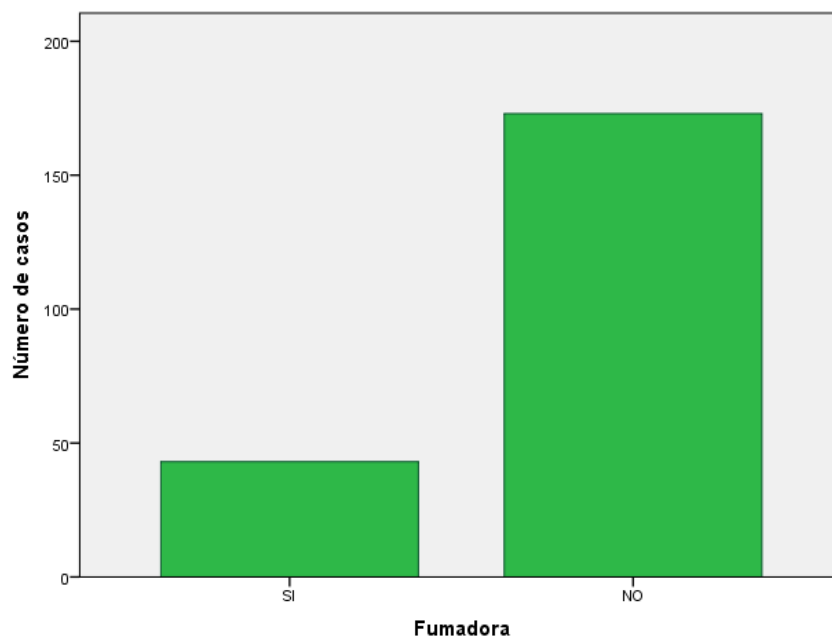
HÁBITO TABÁQUICO

Las pacientes fumadoras tienen más riesgo de insuficiencia placentaria. Al igual que los parámetros anteriores los MoMc tienen en cuenta este dato para realizar la corrección.

En nuestro estudio encontramos 43 pacientes fumadoras (19,9%) y 173 pacientes no fumadoras (80,1%), como se muestra en la tabla 9 y en la gráfica 5.

	N	Porcentaje
Fumadora	43	19,9%
No fumadora	173	80,1%
Total	216	100%

Tabla 9. Distribución de las pacientes según el hábito tabáquico.



Gráfica 5. Distribución de las pacientes según el hábito tabáquico.

RAZA

Como vemos en la tabla 10, en nuestro estudio 202 pacientes eran de raza **caucásica (93,5%)**, 4 pacientes de raza **africana (1,9%)**, 3 pacientes de raza **asiática (1,4%)** y en 7 pacientes desconocemos la raza (3,2%). Este parámetro también es tenido en cuenta en el momento de realizar la corrección de la PAPP-A por parte del laboratorio.

	Raza	N	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Caucásica	202	93,5%	96,7%
	Africana	4	1,9%	1,9%
	Asiática	3	1,4%	1,4%
	Total	209	96,8%	100%
Perdidos		7	3,2%	
Total		216	100%	

Tabla 10. Distribución de pacientes según la raza.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DE PRIMER TRIMESTRE

PAPP-A

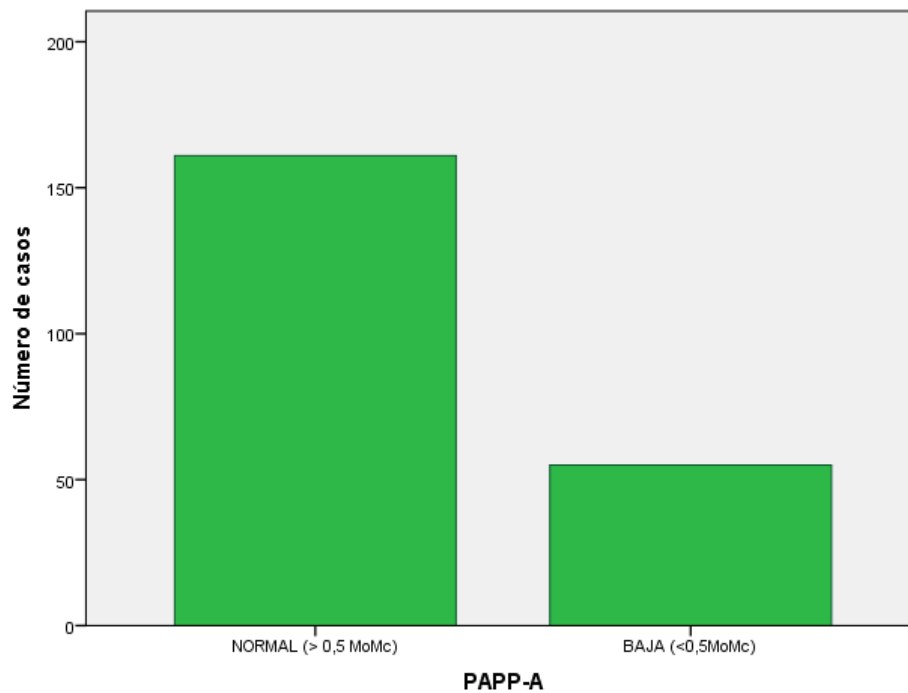
Los niveles de PAPP-A como ya hemos dicho son corregidos por el laboratorio de Bioquímica en función de algunas características de la gestación, dando lugar a los MoM corregidos. En la tabla 11 podemos ver el valor de la PAPP-A en MoMc en nuestras pacientes. Según el valor de esta hormona las pacientes se clasifican en PAPP-A normal o PAPP-A baja como vemos en la tabla 12 y en la gráfica 6 de forma gráfica.

PAPP-A_MoMc	
N	216
Media	1,06
Des. típica	0,71
Mínimo	0,10
Máximo	4,35

Tabla 11. Distribución de la PAPP-A en MoMc

PAPP-A	N	Porcentaje
Normal (>0,5 MoMc)	161	74,5%
Baja (≤0,5 MoMc)	55	25,5%
Total	216	100%

Tabla 12. Distribución de la PAPP-A categorizada en normal o baja



Gráfica 6. Distribución de la PAPP-A en nuestras pacientes.

CRL Y DÍAS DE GESTACIÓN

Para poder realizar la ecografía de primer trimestre el CRL debe de encontrarse entre 45 y 84 mm para realizar en cribado de cromosomopatías. El CRL del embrión define los días de gestación, encontrándose estos entre 77 días (11 semanas) y 98 días (14 semanas). Nuestros datos se muestran en la tabla 13.

	CRL (mm)	Días de gestación
N	216	216
Media	65,97	89,07
Des. típica	7,01	3,53
Mínimo	49	80
Máximo	84	99

Tabla 13. CRL en la ecografía de primer trimestre y días de gestación en función del CRL.

UTERINAS EN PRIMER TRIMESTRE

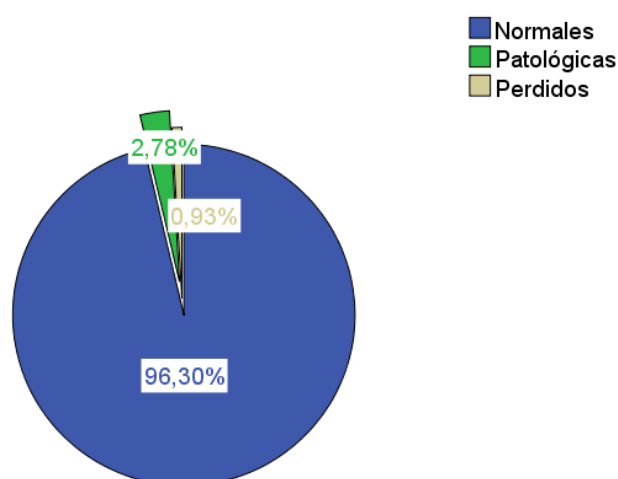
El IP de las arterias uterinas en el primer trimestre de nuestras pacientes se muestra en la tabla 14. En las tablas de referencia el percentil 95 del IP de las uterinas en el primer trimestre se sitúa en 2,70 para la semana 11; 2,53 para la semana 12; 2,38 para la semana 13 y 2,24 para la semana 14. En la tabla 15 podemos ver la clasificación en uterinas normales y patológicas en función de las tablas de referencia y en la gráfica 7 la representación gráfica.

IP medio uterinas 1T		
N	Válidos	214
	Perdidos	2
Media		1,53
Des. típica		0,41
Mínimo		0,81
Máximo		3,12

Tabla 14. IP uterinas en el primer trimestre.

Arterias uterinas 1 T		N	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Normales	208	96,3%	97,2%
	Patológicas	6	2,8%	2,8%
	Total	214	99,1%	100%
Perdidos		2	0,9%	
Total		216	100%	

Tabla 15. Uterinas en el primer trimestre categorizadas en normales y patológicas.



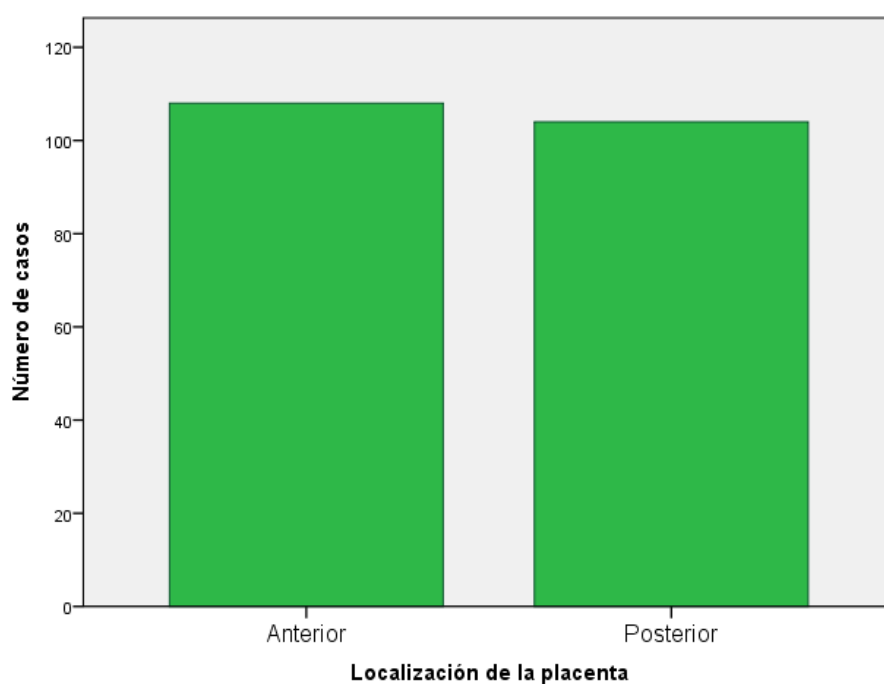
Gráfica 7. Distribución de las arterias uterinas en primer trimestre.

LOCALIZACIÓN DE LA PLACENTA

La localización de la placenta puede ser anterior, posterior o no estar definido en la ecografía de primer trimestre. El análisis de esta variable se muestra en la tabla 16 y su representación gráfica en la gráfica 8.

	Localización de la placenta	N	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Anterior	108	50,0%	50,9%
	Posterior	104	48,1%	49,1%
	Total	212	98,1%	100%
Perdidos	No definidos	4	1,9%	
Total		216	100%	

Tabla 16. Localización de la placenta en el primer trimestre



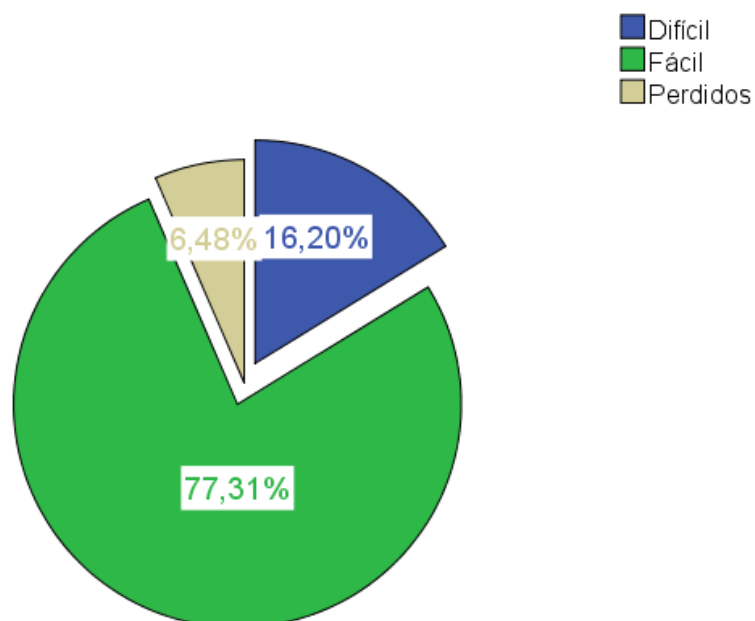
Gráfica 8. Localización de la placenta

DIFICULTAD DE LA ECOGRAFÍA

Como vemos en la tabla 17 y en la gráfica 9 la mayoría de las capturas APD-3D de la placenta en primer trimestre las consideramos fáciles de realizar (82,7%).

	Dificultad	N	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Difícil	35	16,2%	17,3%
	Fácil	167	77,3%	82,7%
	Total	202	93,5%	100%
Perdidos		14	6,5%	
Total		216	100%	

Tabla 17. Dificultad de la captura APD-3D de la placenta en el primer trimestre.



Gráfica 9. Dificultad de la captura APD-3D de la placenta en el primer trimestre.

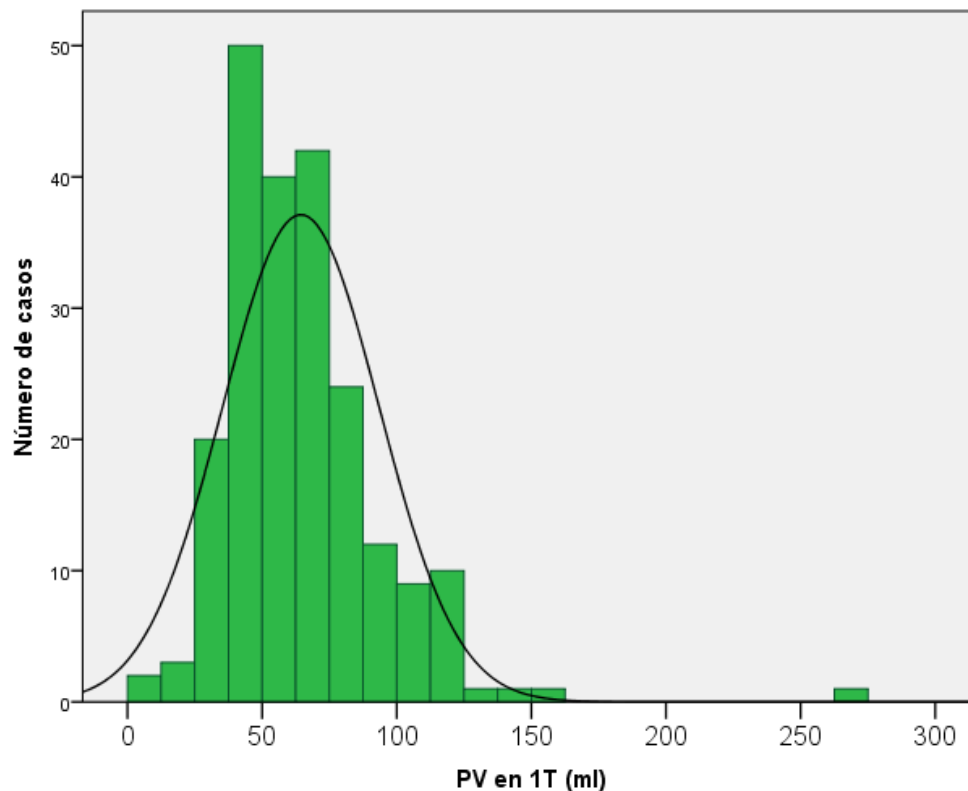
PARAMÉTROS APD-3D DEL PRIMER TRIMESTRE

La tabla 18 muestra los parámetros APD-3D del primer trimestre.

	PV 1T (ml)	PQ	VI 1T (%)	FI 1T (%)	VFI 1T (%)
N	216	216	216	216	216
Media	64,38	0,97	8,04	39,35	3,36
Des. típica	29,02	0,43	5,69	6,52	2,83
Mínimo	8,84	0,13	0,66	26,24	0,18
Máximo	272,35	4,26	31,02	59,29	16,39
Percentiles 25	44,51	0,70	3,85	34,82	1,43
50	60,28	0,91	6,73	38,59	2,58
75	77,23	1,15	10,53	43,29	4,38

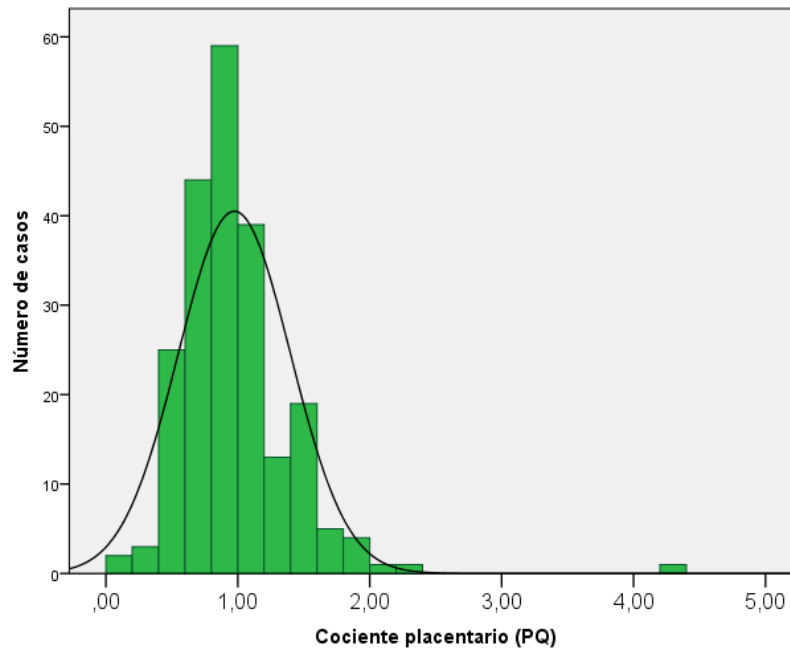
Tabla 18. Parámetros APD-3D del primer trimestre

La gráfica 10 muestra el volumen placentario medio en el primer trimestre. Observamos una gran disparidad de las medidas que están en su mayoría agrupadas alrededor de la mediana, que es de 60,28 ml. El **volumen placentario medio** en el primer trimestre fue de **64,38 ± 29,02 ml**.



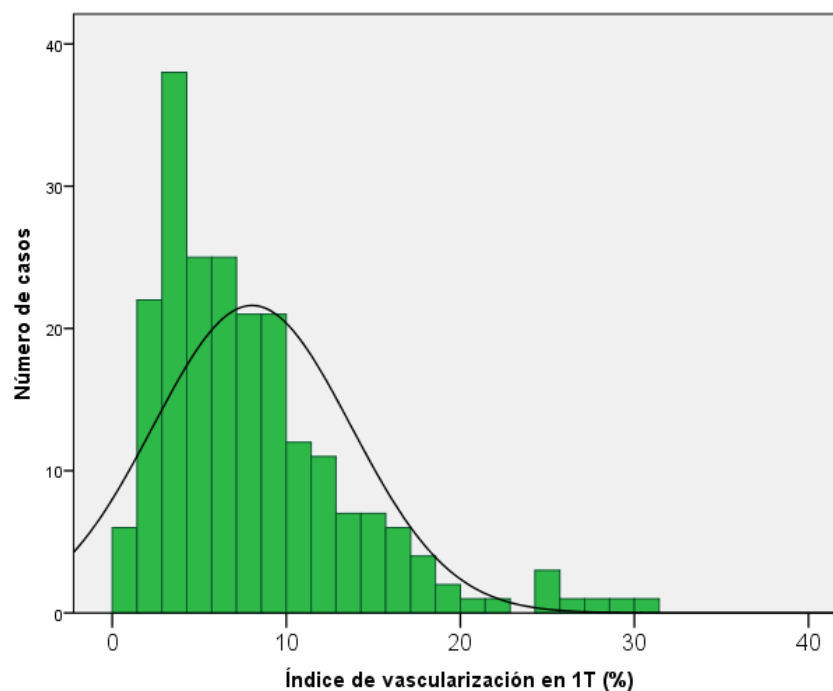
Gráfica 10. Volumen placentario medio medido por APD-3D en el primer trimestre de gestación.

El **cociente placentario (PQ)** medio es de **$0,97 \pm 0,43$** . La gráfica 11 muestra el cociente placentario medio.



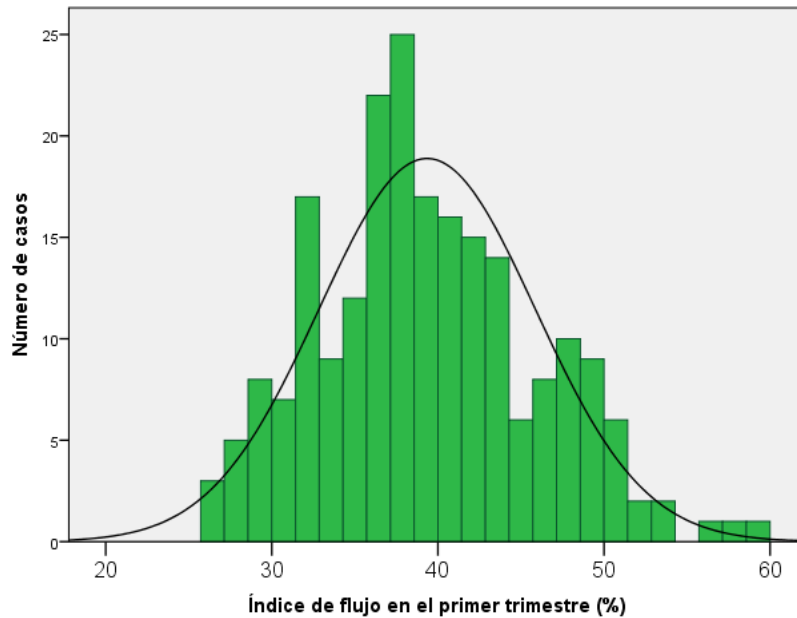
Gráfica 11. Cociente placentario medio (PV/CRL).

La gráfica 12 representa la distribución del índice de vascularización placentario APD-3D en el primer trimestre. El **VI medio de primer trimestre** fue de **$8,04 \pm 5,69$ %** con un **rango de 0,66-31,02**.



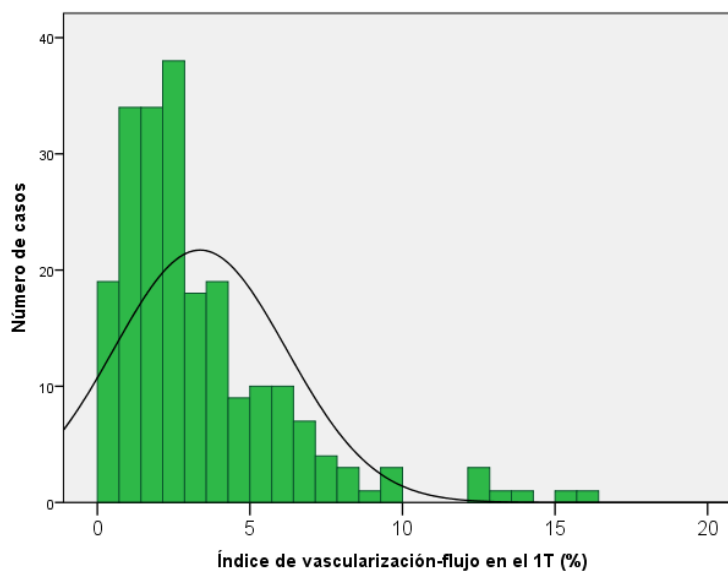
Gráfica 12. Índice de vascularización medio en el primer trimestre.

La gráfica 13 representa la distribución del índice de flujo placentario APD-3D en el primer trimestre. El **FI medio de primer trimestre** fue de **$39,35 \pm 6,52$ %** con un **rango de 26,24-59,29**.



Gráfica 13. Índice de flujo medio en el primer trimestre.

La gráfica 14 representa la distribución del índice de vascularización-flujo placentario APD-3D en el primer trimestre. El **VFI medio de primer trimestre** fue de **$3,36 \pm 2,83$ %** con un **rango de 0,17-16,39**.



Gráfica 14. Índice de vascularización-flujo medio en el primer trimestre.

DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DE SEGUNDO TRIMESTRE

UTERINAS SEGUNDO TRIMESTRE

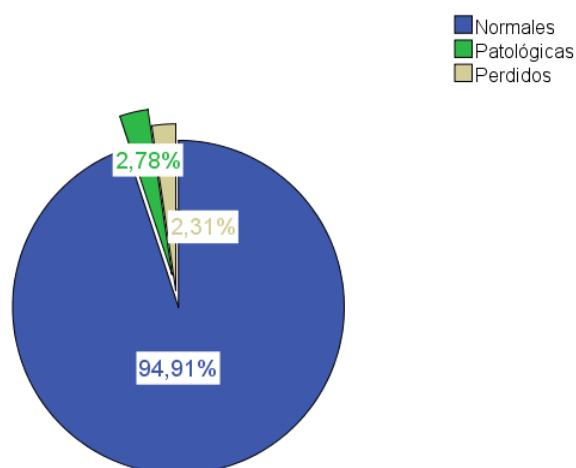
El IP de las arterias uterinas en el segundo trimestre de nuestras pacientes se muestra en la tabla 19. Las tablas de referencias del IP de las uterinas en el segundo trimestre nos indican que el percentil 95 se sitúa en 1,61 para la semana 20 de gestación. En la tabla 20 y en la gráfica 15 podemos ver la clasificación en uterinas normales y patológicas en función de las tablas de referencia.

IP uterinas		
N	Válidos	211
	Perdidos	5
Media		1,00
Des. típica		0,27
Mínimo		0,51
Máximo		1,80

Tabla 19. IP uterinas en el segundo trimestre

Arterias uterinas 2 T		N	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Normales	205	94,9%	97,2%
	Patológicas	6	2,8%	2,8%
	Total	211	97,7%	100%
Perdidos		5	2,3%	
Total		216	100%	

Tabla 20. Uterinas en el segundo trimestre categorizadas en normales y patológicas.



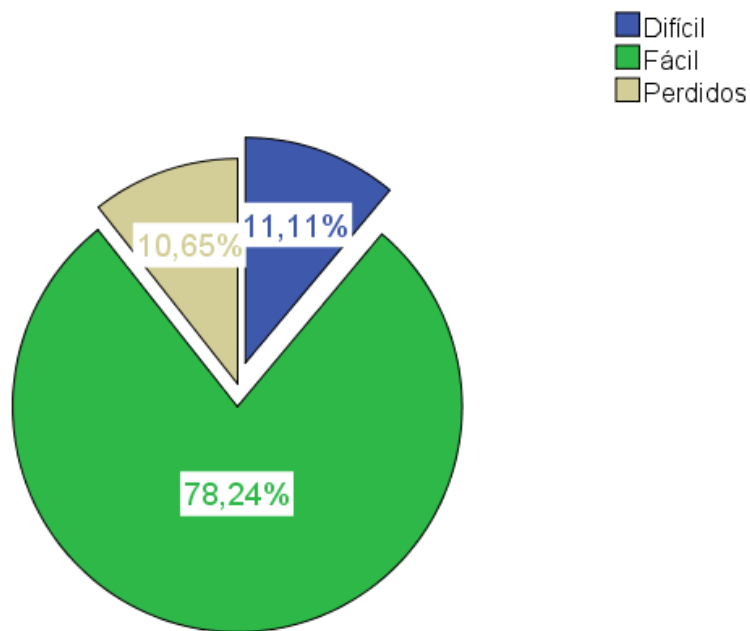
Gráfica 15. Distribución de las arterias uterinas en el segundo trimestre.

DIFICULTAD DE LA ECOGRAFÍA DE SEGUNDO TRIMESTRE

Como vemos en la tabla 21 y en la gráfica 16 la mayoría de las capturas APD-3D de la placenta en el segundo trimestre las consideramos fáciles de realizar (87,6%).

	Dificultad	N	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Difícil	24	11,1%	12,4%
	Fácil	169	78,3%	87,6%
	Total	193	89,4%	100%
Perdidos		23	10,6%	
Total		216	100%	

Tabla 21. Dificultad de la captura APD-3D de la placenta en el segundo trimestre



Gráfica 16. Dificultad de la captura APD-3D de la placenta en el segundo trimestre.

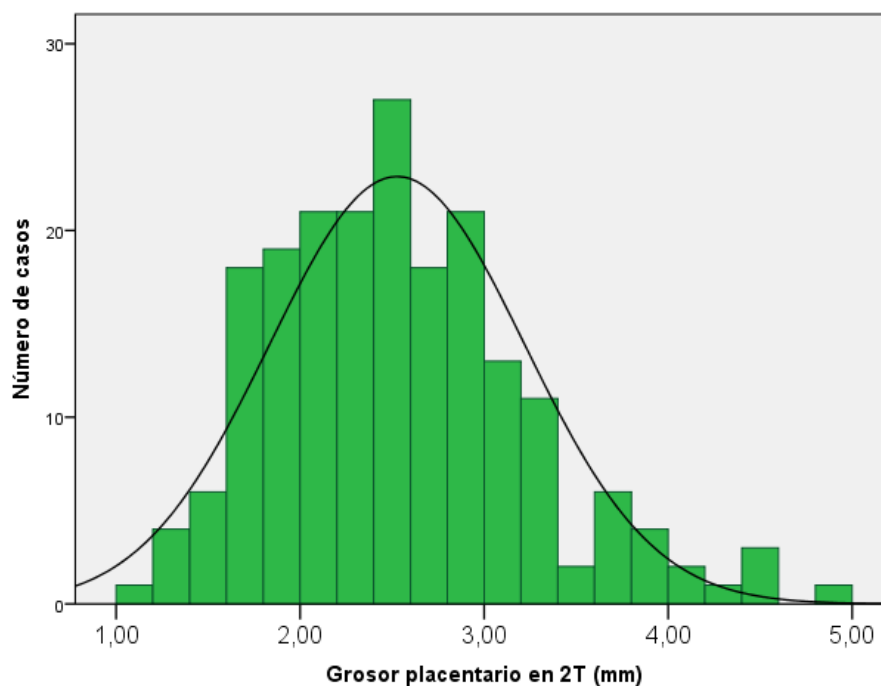
PARÁMETROS ECOGRÁFICOS DE SEGUNDO TRIMESTRE

La tabla 22 muestra los parámetros ecográficos y APD-3D del segundo trimestre.

		Grosor placentario (mm)	PV 2T (ml)	VI 2T (%)	FI 2T (%)	VFI 2T (%)
N	Válidos	199	199	199	199	199
	Perdidos	17	17	17	17	17
Media		2,53	7,99	8,98	38,75	3,98
Des. típica		0,69	7,68	9,52	9,85	5,20
Mínimo		1,19	0,38	0,01	19,63	0,002
Máximo		4,84	52,55	60,48	67,57	37,80
Percentiles	25	2,02	3,10	2,46	31,92	0,79
	50	2,45	5,51	5,95	37,32	2,27
	75	2,91	10,30	11,93	45,83	5,34

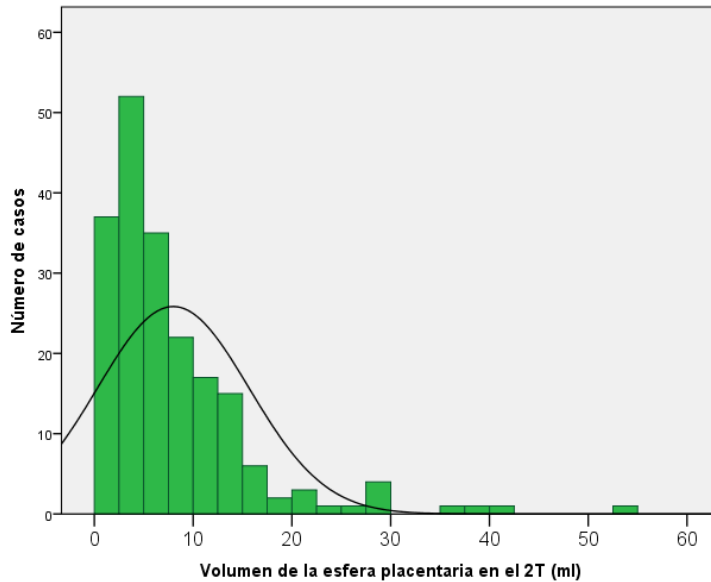
Tabla 22. Parámetros APD-3D del segundo trimestre

El **grosor placentario** en el segundo trimestre medido por ecografía tiene una media de **2,53±0,69 mm** con un **rango de 1,19-4,84**. Los datos se muestran en la gráfica 17.



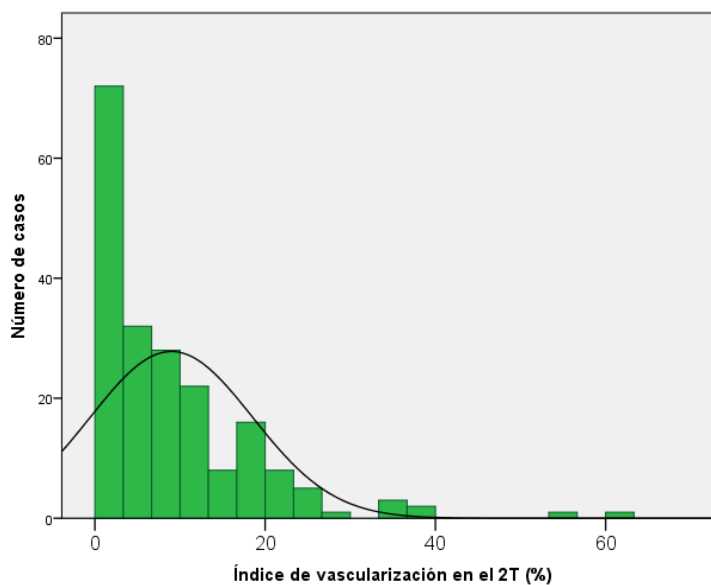
Gráfica 17. Grosor placentario medio en el segundo trimestre.

La gráfica 18 muestra el volumen placentario medio de la esfera placentaria APD-3D en el segundo trimestre. El **volumen placentario medio de la esfera placentaria** en el segundo trimestre fue de **$7,99 \pm 7,68$ ml.**



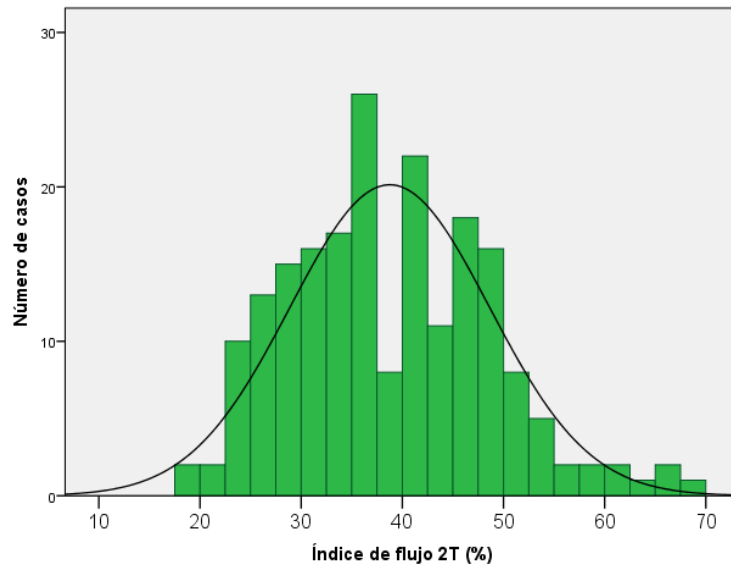
Gráfica 18. Volumen de la esfera placentaria APD-3D en el segundo trimestre.

La gráfica 19 representa la distribución del índice de vascularización placentario APD-3D en el segundo trimestre. El **VI medio de segundo trimestre** fue de **$8,98 \pm 9,52$ %** con un **rango de 0,01-60,48.**



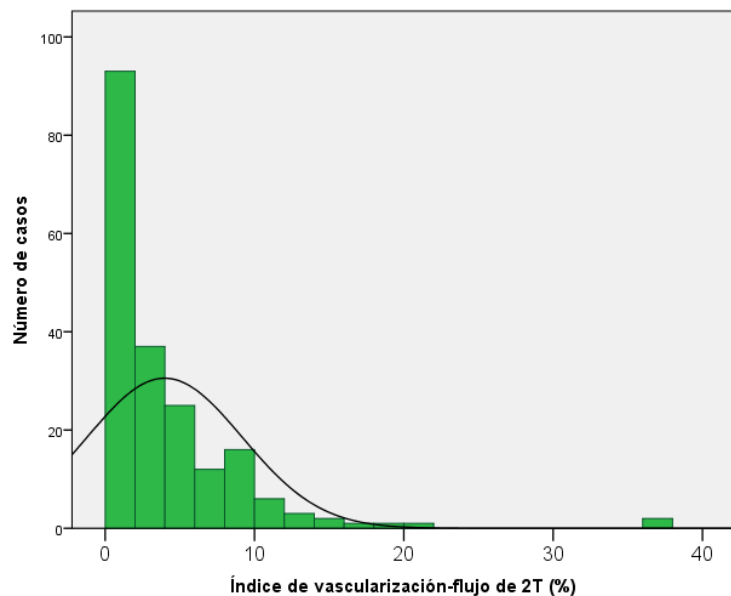
Gráfica 19. Índice de vascularización medio en el segundo trimestre.

La gráfica 20 representa la distribución del índice de flujo placentario APD-3D en el segundo trimestre. El **FI medio de segundo trimestre** fue de **$38,75 \pm 9,85$ %** con un **rango de 19,63-67,57**.



Gráfica 20. Índice de flujo medio en el segundo trimestre.

La gráfica 21 representa la distribución del índice de vascularización-flujo placentario APD-3D en el segundo trimestre. El **VFI medio de segundo trimestre** fue de **$3,98 \pm 5,20$ %** con un **rango de 0,002-37,80**.



Gráfica 21. Índice de vascularización-flujo medio en el segundo trimestre.

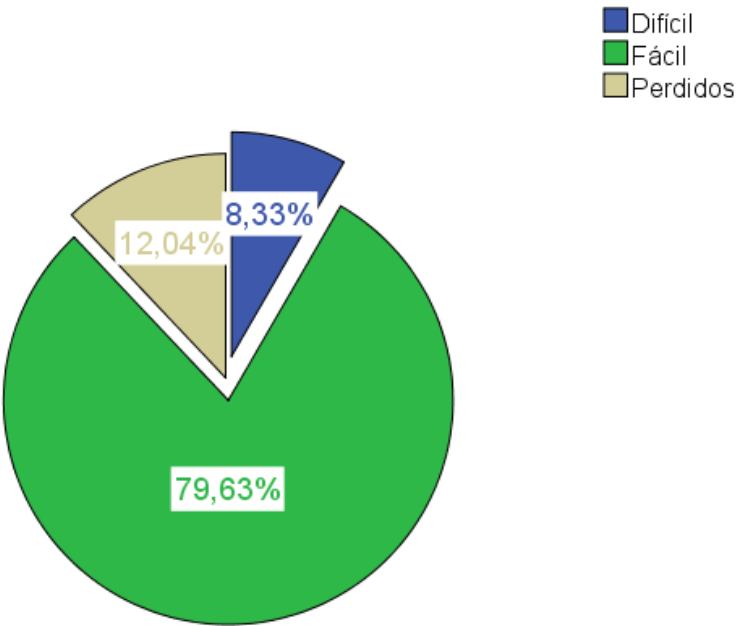
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES DE TERCER TRIMESTRE

DIFICULTAD DE LA ECOGRAFÍA DE TERCER TRIMESTRE

Como vemos en la tabla 23 la mayoría de las capturas APD-3D de la placenta en el tercer trimestre las consideramos fáciles de realizar (90,5 %).

Dificultad		N	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Difícil	18	8,3%	9,5%
	Fácil	172	79,6%	90,5%
	Total	190	88,0%	100%
Perdidos		26	12,0%	
Total		216	100%	

Tabla 23. Dificultad de la captura APD-3D de la placenta en el tercer trimestre



Gráfica 22. Dificultad de la captura APD-3D de la placenta en el tercer trimestre.

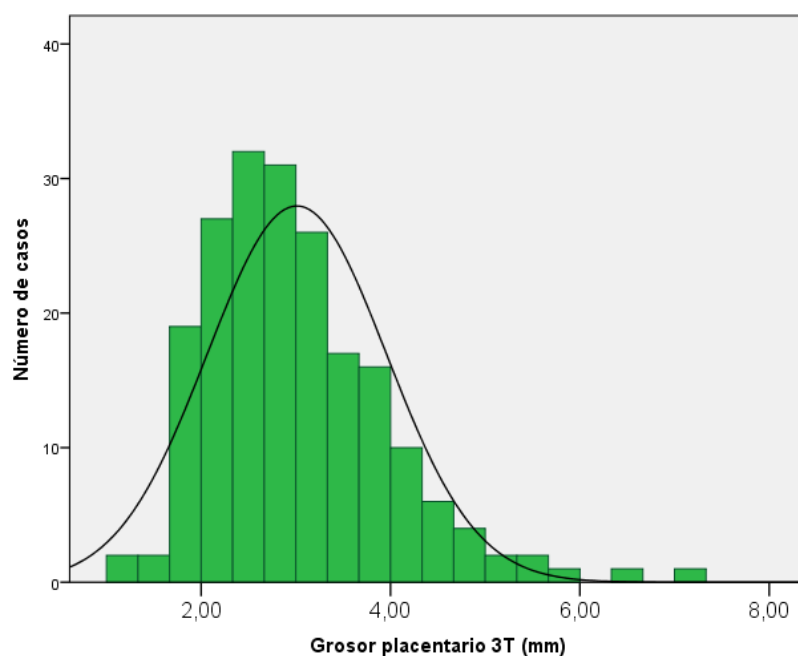
PARÁMETROS ECOGRÁFICOS DE TERCER TRIMESTRE

La tabla 24 muestra los parámetros ecográficos y APD-3D del tercer trimestre.

		Grosor placentario (mm)	PV 3T (ml)	VI 3T (%)	FI 3T (%)	VFI 3T (%)
N	Válidos	199	199	199	199	199
	Perdidos	17	17	17	17	17
Media		3,01	13,85	9,59	38,65	4,05
Des. típica		0,95	14,03	8,53	7,82	4,03
Mínimo		1,00	0,39	0,01	4,01	0,002
Máximo		7,11	85,75	43,55	61,11	26,62
Percentiles	25	2,33	5,05	3,32	34,12	1,17
	50	2,86	9,32	6,85	38,33	2,86
	75	3,55	16,96	13,22	43,77	5,49

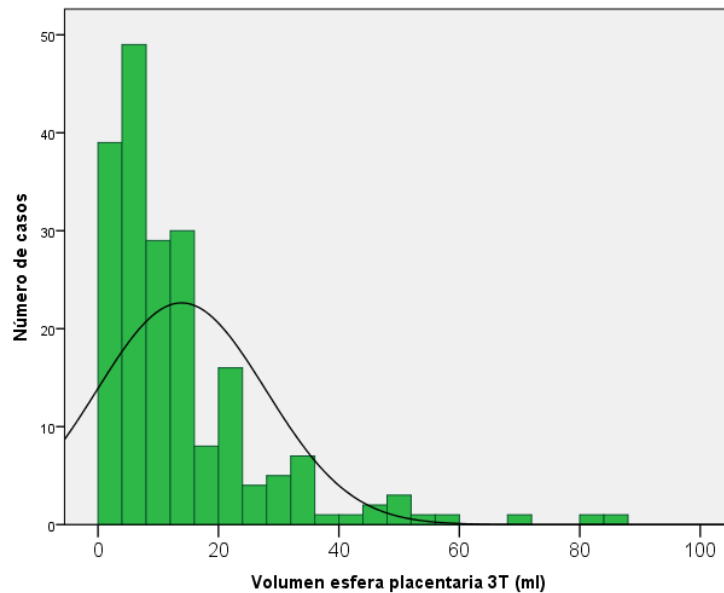
Tabla 24. Parámetros APD-3D del tercer trimestre

El **grosor placentario** en el tercer trimestre medido por ecografía tiene una media de **3,01±0,95 mm** con un **rango de 1,00-7,11**. Los datos se muestran en la gráfica 23.



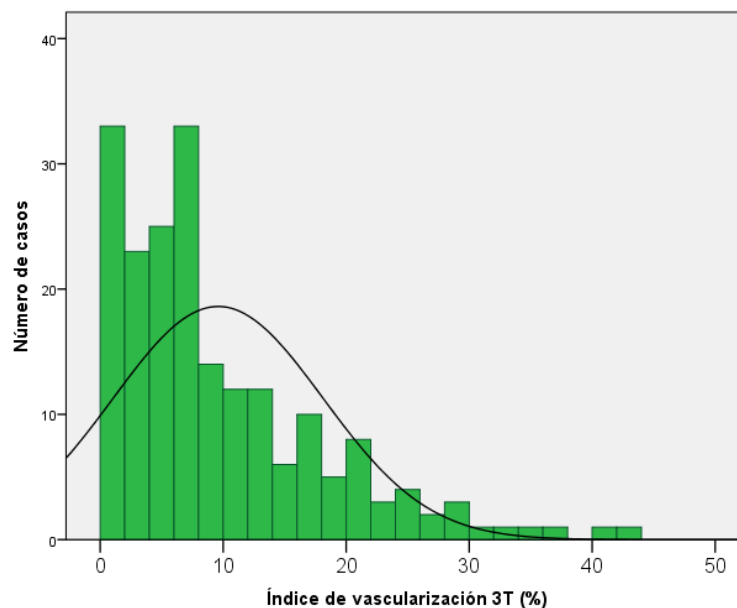
Gráfica 23. Grosor placentario medio en el tercer trimestre.

La gráfica 24 muestra el volumen placentario medio APD-3D de la esfera placentaria en el tercer trimestre. El **volumen placentario medio de la esfera placentaria** en el tercer trimestre fue de **$13,85 \pm 14,03$ ml.**



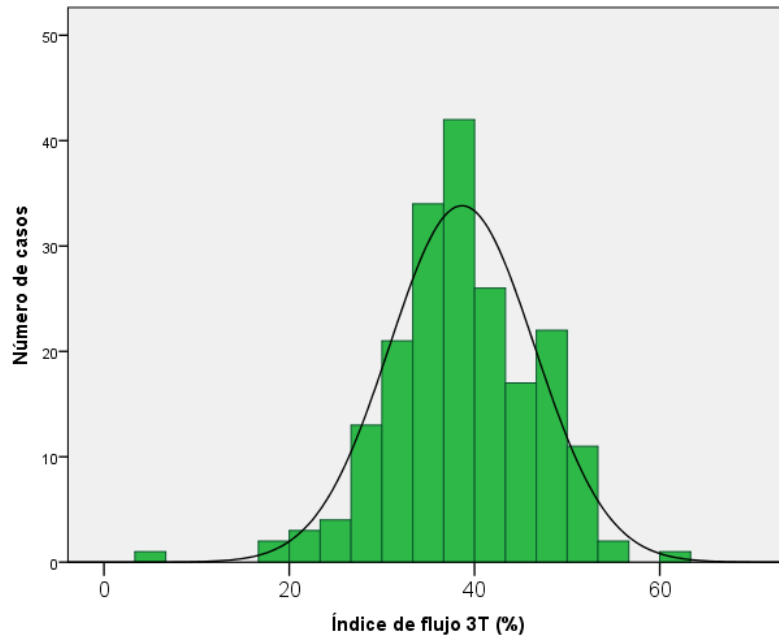
Gráfica 24. Volumen de la esfera placentaria APD-3D en el tercer trimestre.

La gráfica 25 representa la distribución del índice de vascularización placentario APD-3D en el tercer trimestre. El **VI medio de tercer trimestre** fue de **$9,59 \pm 8,53$ %** con un **rango de 0,01-43,55.**



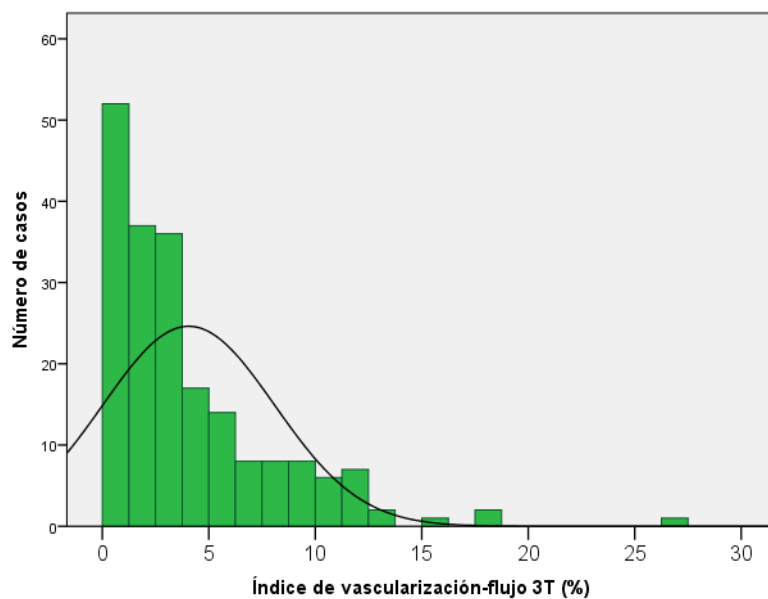
Gráfica 25. Índice de vascularización medio en el tercer trimestre.

La gráfica 26 representa la distribución del índice de flujo placentario APD-3D en el tercer trimestre. El **FI medio de tercer trimestre** fue de **$38,65 \pm 7,82$ %** con un **rango de 4,01-61,11**.



Gráfica 26. Índice de flujo medio en el tercer trimestre.

La gráfica 27 representa la distribución del índice de vascularización-flujo placentario APD-3D en el tercer trimestre. El **VFI medio de tercer trimestre** fue de **$4,05 \pm 4,03$ %** con un **rango de 0,002-26,62**.



Gráfica 27. Índice de vascularización-flujo medio en el tercer trimestre.

PESO FETAL ESTIMADO EN EL TERCER TRIMESTRE

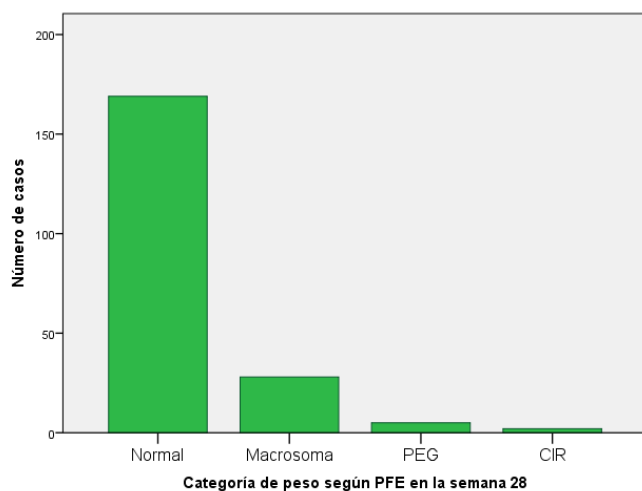
El peso fetal estimado (PFE) en la ecografía de la semana 28 se muestra en la tabla 25. El PFE medio fue de **1253 ± 129 gramos** con un **rango de 946-2000**. Las correspondencias según el percentil se muestran en la tabla 26 y en la gráfica 28.

Peso fetal estimado (gramos)		
N	Válidos	206
	Perdidos	10
Media		1253
Des. típica		129
Mínimo		946
Máximo		2000
Percentiles	25	1171
	50	1251
	75	1320

Tabla 25. Peso fetal estimado en la ecografía de tercer trimestre

Categoría de peso en el 3T según el percentil		N	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Normal (p10-90)	169	78,2%	82,8%
	Macrosoma (>p90)	28	13,0%	13,7%
	PEG (<p10)	5	2,3%	2,5%
	CIR (<p3 o <p10 +alt. Doppler)	2	0,9%	1,0%
	Total	204	94,4%	100%
Perdidos		12	5,6%	
Total		216	100%	

Tabla 26. Categoría de peso según peso fetal estimado en la ecografía del tercer trimestre.



Gráfica 28. Categoría de peso según PFE en la ecografía de la semana 28.

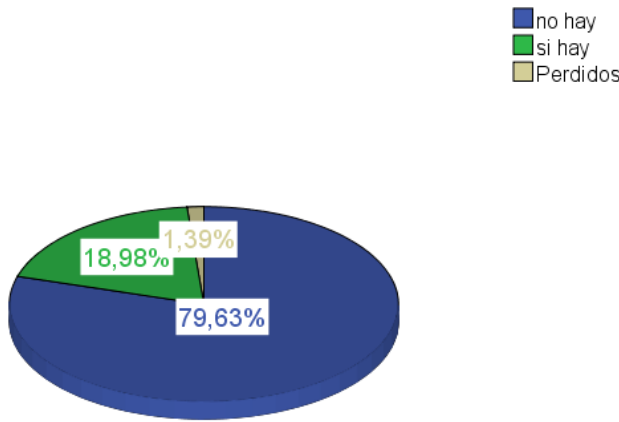
DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES TRAS EL PARTO

COMPLICACIONES DURANTE LA GESTACIÓN

Como se muestra en la tabla 27 y en la gráfica 29, en un 19,2% de las pacientes se produjeron complicaciones durante la gestación.

	Complicaciones gestación	N	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	No	172	79,6%	80,8%
	Si	41	19,0%	19,2%
	Total	213	98,6%	100%
Perdidos		3	1,4%	
Total		216	100%	

Tabla 27. Complicaciones durante la gestación



Gráfica 29. Complicaciones gestacionales

Las complicaciones gestacionales que ocurrieron en nuestro estudio se muestran en la tabla 28. En 7 casos se produjo más de una complicación en la misma gestante.

Complicaciones	Número de casos	Porcentaje
RCIU	13	26,53%
RPM pretérmino	6	12,24%
Prematuro	5	10,20%
Preeclampsia	3	6,12%
Diabetes gestacional	13	26,53%
Metrorragia tercer trimestre	3	6,12%
Oligoamnios	2	4,08%
Muerte fetal anteparto	1	2,04%
Parto inmaduro	1	2,04%
APP	2	4,08%
Total	49	100%

Tabla 28. Enumeración de las complicaciones gestacionales.

SEMANAS PARTO

Como se muestra en la tabla 29 las semanas a las que se produjo el parto en nuestras pacientes fueron de media a la **39 \pm 1,98** con un **rango de la semana 22 a la 42**.

Semanas de parto		
N	Válidos	211
	Perdidos	5
Media		39
Des. típica		1,98
Mínimo		22
Máximo		42

Tabla 29. Semanas en las que se produce el parto.

PESO RECIEN NACIDO

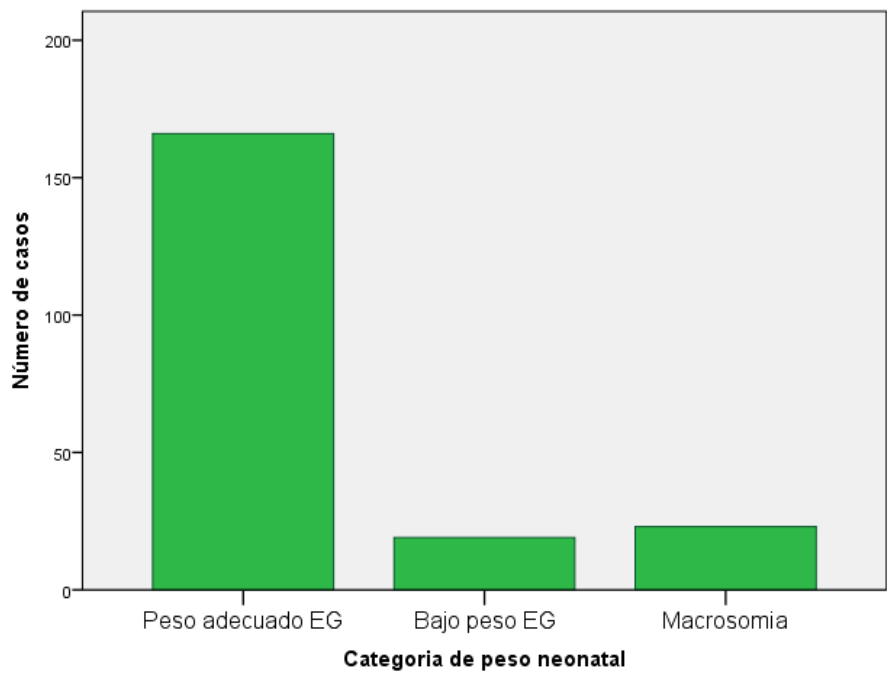
El peso del recién nacido se muestra en la tabla 30. El peso medio fue de **3225 ± 464 gramos** con un **rango de 1604-4292**. Las correspondencias según el percentil se muestran en la tabla 31 y en la gráfica 30.

Peso recién nacido (gramos)		
N	Válidos	208
	Perdidos	8
Media		3225
Des. típica		464,55
Mínimo		1604
Máximo		4292
Percentiles	25	2957
	50	3261
	75	3514

Tabla 30. Peso recién nacido

Categoría de peso al nacimiento según el percentil		N	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Peso adecuado para edad gestacional (p10-90)	166	76,9%	79,8%
	Macrosomía (>p90)	23	10,6%	11,1%
	Bajo peso para edad gestacional (<p10)	19	8,8%	9,1%
	Total	208	96,3%	100%
Perdidos		8	3,7%	
Total		216	100%	

Tabla 31. Categoría de peso del recién nacido según peso al nacimiento



Gráfica 30. Categoría de peso del recién nacido según tablas de referencia.

SEXO RECIEN NACIDO

El sexo de los recién nacidos se muestra en la tabla 32.

Sexo del recién nacido		N	Porcentaje	Porcentaje válido
Válidos	Masculino	109	50,5%	52,2%
	Femenino	100	46,3%	47,8%
	Total	209	96,8%	100%
Perdidos		7	3,2%	
Total		216	100%	

Tabla 32. Sexo recién nacido

II. ANÁLISIS DE LA REPRODUCIBILIDAD

Lo primero que analizamos fue la reproducibilidad de los datos de primer, segundo y tercer trimestre.

La captura ecográfica fue realizada por un ecografista del equipo de Diagnóstico Prenatal. En un segundo tiempo se analizaron offline las capturas ecográficas APD-3D almacenados, y se calculó el volumen placentario y los índices vasculares por dos examinadores diferentes de forma cegada, tanto para el valor de la PAPP-A, como para los datos recogidos por el otro examinador para analizar el coeficiente de correlación intraclase interobservador. Además uno de los examinadores realizó estas mediciones en 2 ocasiones para analizar el coeficiente de correlación intraclase intraobservador. Los investigadores fueron el investigador principal -ECL-, encargada del estudio de correlación intraobservador e interobservador y CMP y VEC, encargadas de los estudios de correlación interobservador en el primer y en el segundo y tercer trimestre, respectivamente. CMP y VEC pertenecen a la Unidad de Diagnóstico Prenatal del Hospital Universitario Puerta de Hierro-Majadahonda y ambas cuentan con más de 10 años de experiencia en la técnica ecográfica tanto bi como tridimensional. ECL es colaboradora en la Unidad de Diagnóstico Prenatal con 3 años de experiencia.

REPRODUCIBILIDAD EN EL PRIMER TRIMESTRE

Realizamos un estudio de reproducibilidad en 69 pacientes con embarazos únicos a las que se les realizaba la ecografía de primer trimestre entre la semana 11+4 y la 13+5 como parte del estudio del cribado de cromosomopatías. Para evaluar el volumen placentario y los índices de vascularización utilizamos el programa VOCAL, descrito previamente. Los datos de los volúmenes de la placenta y de los índices de vascularización se midieron sobre la misma captura ecográfica dos veces por el primer examinador (ECL) y una vez por el segundo examinador (CMP).

Los resultados fueron publicados en la revista European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology en 2016 [96] y se detallan a continuación.

El volumen placentario medio fue de 73,584 cm³.

- El coeficiente de correlación **intraobservador** para el **volumen placentario** fue de **0,97 (IC 95%: 0,95-0,98)**
- El coeficiente de correlación **interobservador** para el **volumen placentario** fue de **0,71 (IC 95%: 0,53-0,82)**
- El coeficiente de correlación **intraobservador** para el **cociente placentario** fue de **0,97 (IC 95%: 0,95-0,98)**
- El coeficiente de correlación **interobservador** para el **cociente placentario** fue de **0,67 (IC 95%: 0,46-0,79)**

Respecto a los índices vasculares en el primer trimestre:

- El coeficiente de correlación **intraobservador** para el **índice de vascularización** fue de **0,98 (IC 95%: 0,96-0,99)**
- El coeficiente de correlación **interobservador** para el **índice de vascularización** fue de **0,96 (IC 95%: 0,94-0,98)**
- El coeficiente de correlación **intraobservador** para el **índice de flujo** fue de **0,93 (IC 95%: 0,89-0,96)**
- El coeficiente de correlación **interobservador** para el **índice de flujo** fue de **0,89 (IC 95%: 0,82-0,93)**
- El coeficiente de correlación **intraobservador** para el **índice de vascularización-flujo** fue de **0,97 (IC 95%: 0,96-0,98)**
- El coeficiente de correlación **interobservador** para el **índice de vascularización-flujo** fue de **0,95 (IC 95%: 0,91-0,97).**

Todos los índices vasculares muestran un coeficiente de correlación mayor a 0,85.

Los resultados se muestran en la tabla 33.

Parámetros	Intra-CC	IC 95%	Inter-CC	IC 95%
PV (cm ³)	0,97	0,95-0,98	0,71	0,53-0,82
PQ	0,97	0,95-0,98	0,67	0,46-0,79
VI	0,98	0,96-0,99	0,96	0,94-0,98
FI	0,93	0,89-0,96	0,89	0,82-0,93
VFI	0,97	0,96-0,98	0,95	0,91-0,97

Tabla 33. Reproducibilidad intra e interobservador en el primer trimestre.

En la figura 28 se muestra el procedimiento de Bland and Altman. Este procedimiento se utiliza para valorar el grado de acuerdo entre dos métodos de medición clínica, siendo útil también para evaluar la fiabilidad entre dos mediciones. Los límites de acuerdo se representan gráficamente por el valor medio de las diferencias y sus dos desvíos estándar. Sobre ellos se representan como puntos cada uno de los valores individuales de las diferencias estimadas frente al valor promedio de cada par de medidas que se muestran en el eje de abscisas. El grado de acuerdo será mejor cuando la media de las diferencias está más próxima a 0 y cuanto más estrechos sean los límites de acuerdo.

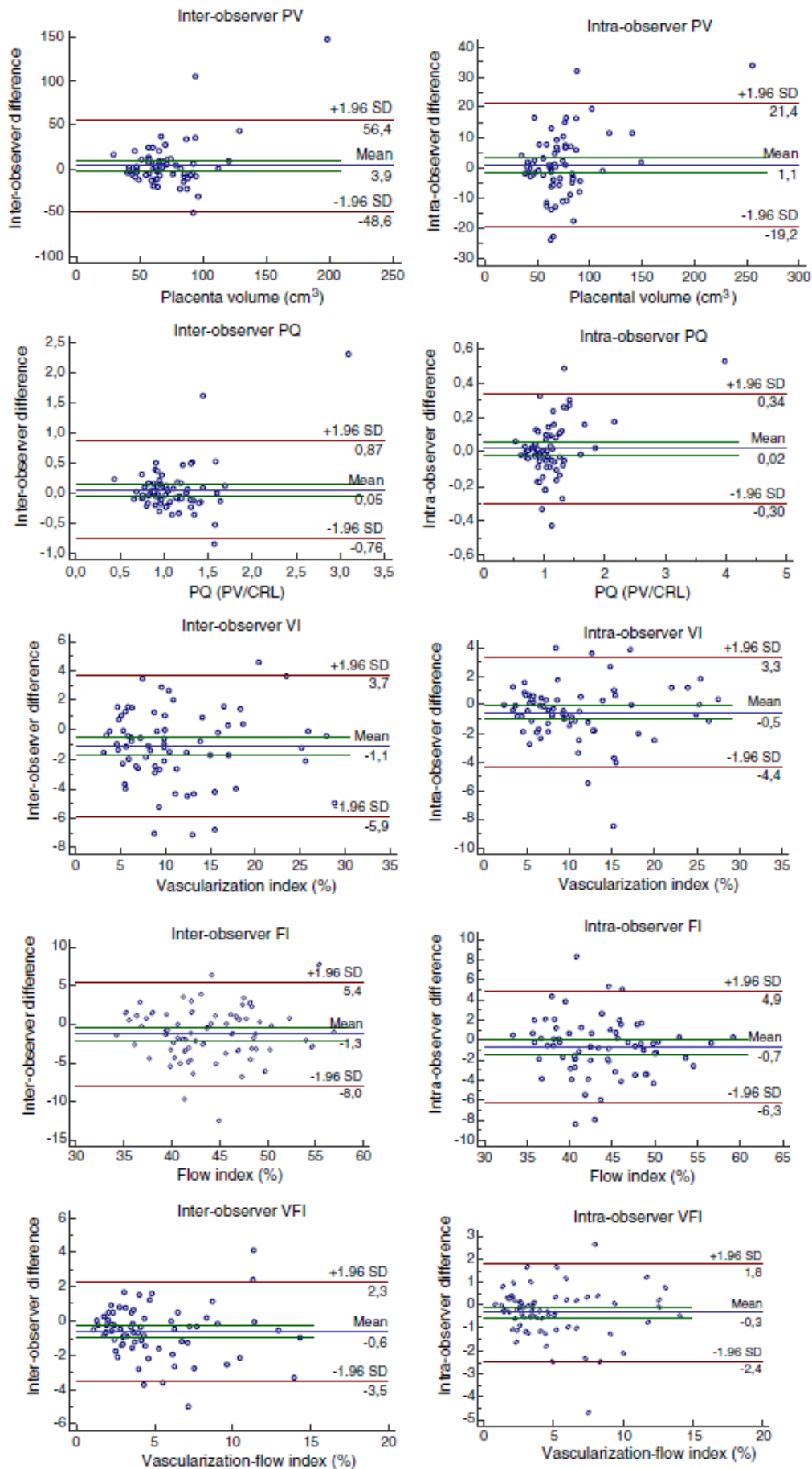


Figura 28. Bland and Altman test para la reproducibilidad intra e inter observador en el primer trimestre.

REPRODUCIBILIDAD EN EL SEGUNDO Y EN EL TERCER TRIMESTRE

Realizamos un estudio de reproducibilidad en 70 pacientes con embarazos únicos a las que se les realizaron las ecografías de segundo y tercer trimestre de la gestación (semanas 20 y 28, respectivamente) como parte del estudio de vascularización placentaria mediante ecografía tridimensional. Para evaluar los índices de vascularización en estas semanas hemos utilizado la biopsia placentaria mediante el modo esfera, como se ha descrito previamente. Los datos de los volúmenes de la esfera placentaria y de los índices de vascularización se midieron sobre la misma captura ecográfica dos veces por el primer examinador (ECL) y una vez por el segundo examinador (VEC).

Los resultados del coeficiente de correlación intraclase (ICC) se detallan a continuación:

- ✓ Resultados en el segundo trimestre (semana 20 gestación):
 - El coeficiente de correlación **intraobservador** para el **volumen de la esfera placentaria** fue de **0,96 (IC 95%: 0,94-0,98)**
 - El coeficiente de correlación **interobservador** para el **volumen de la esfera placentaria** fue de **0,95 (IC 95%: 0,92-0,97)**
 - El coeficiente de correlación **intraobservador** para el **índice de vascularización** fue de **0,98 (IC 95%: 0,97-0,99)**
 - El coeficiente de correlación **interobservador** para el **índice de vascularización** fue de **0,89 (IC 95%: 0,82-0,93)**
 - El coeficiente de correlación **intraobservador** para el **índice de flujo** fue de **0,91 (IC 95%: 0,86-0,95)**
 - El coeficiente de correlación **interobservador** para el **índice de flujo** fue de **0,89 (IC 95%: 0,80-0,92)**
 - El coeficiente de correlación **intraobservador** para el **índice de vascularización-flujo** fue de **0,98 (IC 95%: 0,97-0,99)**
 - El coeficiente de correlación **interobservador** para el **índice de vascularización-flujo** fue de **0,91 (IC 95%: 0,86-0,94)**.

- ✓ Resultados en el tercer trimestre (semana 28 gestación):
 - El coeficiente de correlación **intraobservador** para el **volumen de la esfera placentaria** fue de **0,93 (IC 95%: 0,89-0,96)**
 - El coeficiente de correlación **interobservador** para el **volumen de la esfera placentaria** fue de **0,90 (IC 95%: 0,84-0,94)**
 - El coeficiente de correlación **intraobservador** para el **índice de vascularización** fue de **0,97 (IC 95%: 0,96-0,98)**
 - El coeficiente de correlación **interobservador** para el **índice de vascularización** fue de **0,90 (IC 95%: 0,84-0,94)**
 - El coeficiente de correlación **intraobservador** para el **índice de flujo** fue de **0,90 (IC 95%: 0,84-0,94)**
 - El coeficiente de correlación **interobservador** para el **índice de flujo** fue de **0,86 (IC 95%: 0,77-0,91)**
 - El coeficiente de correlación **intraobservador** para el **índice de vascularización-flujo** fue de **0,96 (IC 95%: 0,94-0,98)**
 - El coeficiente de correlación **interobservador** para el **índice de vascularización-flujo** fue de **0,88 (IC 95%: 0,81-0,93)**.

Todos los índices vasculares muestran un ICC mayor a 0,85.

En este caso también calculamos los coeficientes de correlación de concordancia Rho-C (CCC) y su intervalo de confianza, y fueron los siguientes:

- ✓ Resultados en el segundo trimestre (semana 20 gestación):
 - El **CCC intraobservador** para el **volumen de la esfera placentaria** fue de **0,91 (IC 95%: 0,87-0,95)**
 - El **CCC interobservador** para el **volumen de la esfera placentaria** fue de **0,91 (IC 95%: 0,87-0,95)**
 - El **CCC intraobservador** para el **índice de vascularización** fue de **0,96 (IC 95%: 0,94-0,98)**

- El **CCC interobservador** para el **índice de vascularización** fue de **0,80 (IC 95%: 0,71-0,88)**
 - El **CCC intraobservador** para el **índice de flujo** fue de **0,83 (IC 95%: 0,76-0,90)**
 - El **CCC interobservador** para el **índice de flujo** fue de **0,78 (IC 95%: 0,69-0,87)**
 - El **CCC intraobservador** para el **índice de vascularización-flujo** fue de **0,96 (IC 95%: 0,94-0,98)**
 - El **CCC interobservador** para el **índice de vascularización-flujo** fue de **0,84 (IC 95%: 0,77-0,91).**
- ✓ Resultados en el tercer trimestre (semana 28 gestación):
- El **CCC intraobservador** para el **volumen de la esfera placentaria** fue de **0,85 (IC 95%: 0,79-0,91)**
 - El **CCC interobservador** para el **volumen de la esfera placentaria** fue de **0,82 (IC 95%: 0,75-0,89)**
 - El **CCC intraobservador** para el **índice de vascularización** fue de **0,95 (IC 95%: 0,92-0,97)**
 - El **CCC interobservador** para el **índice de vascularización** fue de **0,82 (IC 95%: 0,74-0,90)**
 - El **CCC intraobservador** para el **índice de flujo** fue de **0,82 (IC 95%: 0,74-0,90)**
 - El **CCC interobservador** para el **índice de flujo** fue de **0,75 (IC 95%: 0,64-0,85)**
 - El **CCC intraobservador** para el **índice de vascularización-flujo** fue de **0,93 (IC 95%: 0,90-0,96)**
 - El **CCC interobservador** para el **índice de vascularización-flujo** fue de **0,78 (IC 95%: 0,69-0,88).**

Los resultados se muestran en la tabla 34.

Parámetros			ICC				CCC			
			Intra- CC	IC 95%	Inter- CC	IC 95%	Intra- CC	IC 95%	Inter- CC	IC 95%
SEMANA 20	Vol esfera (cm ³)		0,96	0,94-0,98	0,95	0,92-0,97	0,91	0,87-0,95	0,91	0,87-0,95
	VI		0,98	0,97-0,99	0,89	0,82-0,93	0,96	0,94-0,98	0,80	0,71-0,88
	FI		0,91	0,86-0,95	0,89	0,80-0,92	0,83	0,76-0,90	0,78	0,69-0,87
	VFI		0,98	0,97-0,99	0,91	0,86-0,94	0,96	0,94-0,98	0,84	0,77-0,91
SEMANA 28	Vol esfera (cm ³)		0,93	0,89-0,96	0,90	0,84-0,94	0,85	0,79-0,91	0,82	0,75-0,89
	VI		0,97	0,96-0,98	0,90	0,84-0,94	0,95	0,92-0,97	0,82	0,74-0,90
	FI		0,90	0,84-0,94	0,86	0,77-0,91	0,82	0,74-0,90	0,75	0,64-0,85
	VFI		0,96	0,94-0,98	0,88	0,81-0,93	0,93	0,90-0,96	0,78	0,69-0,88

Tabla 34. ICC y CCC intra e interobservador en el segundo y en el tercer trimestre de gestación.

En las figura 29 y 30 se muestran valores individuales de la diferencia frente a la media para cada par de mediciones (gráficos Bland and Altman) en el segundo y en el tercer trimestre, respectivamente.

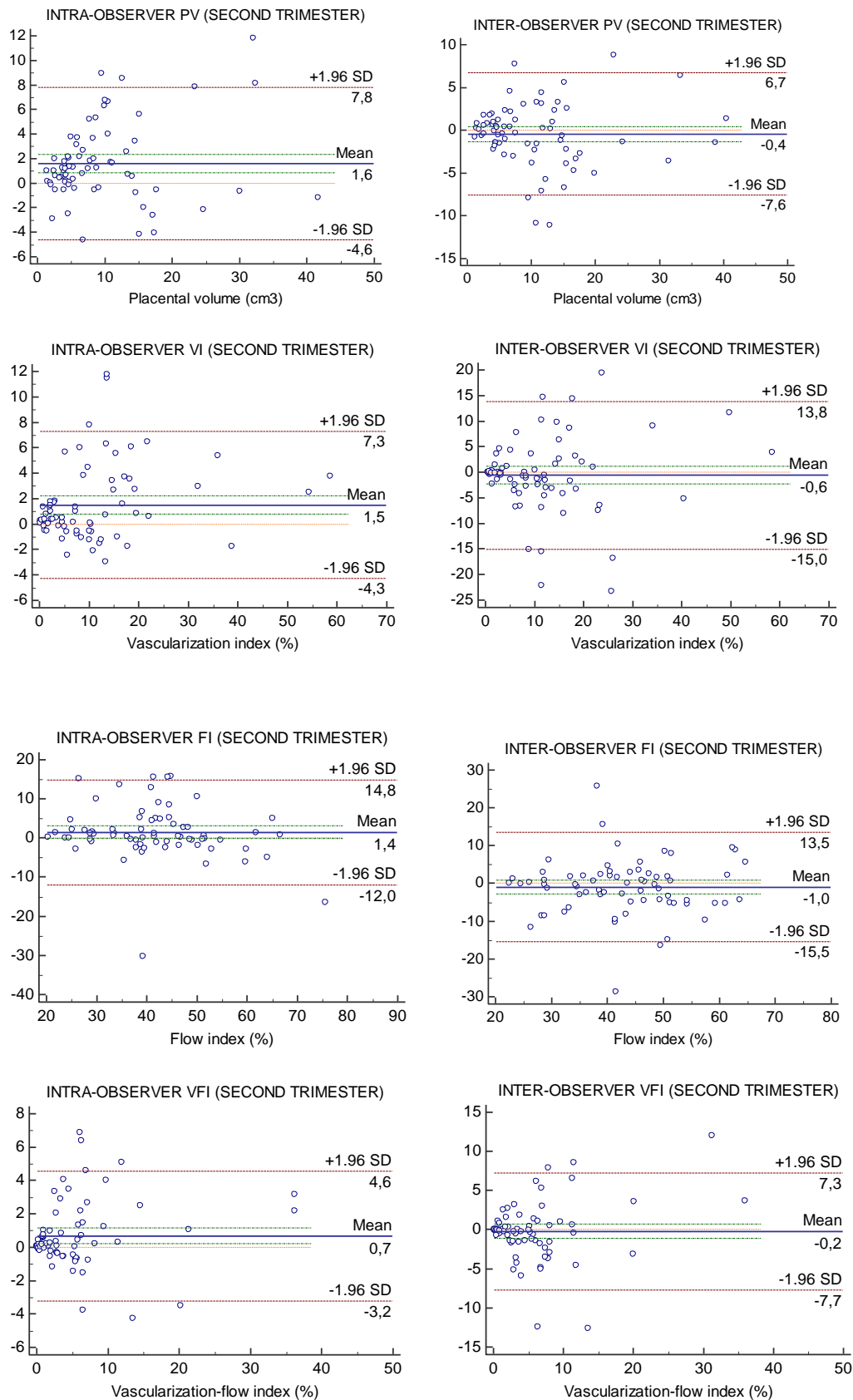


Figura 29. Bland and Altman test para la reproducibilidad intra e inter observador en el segundo trimestre

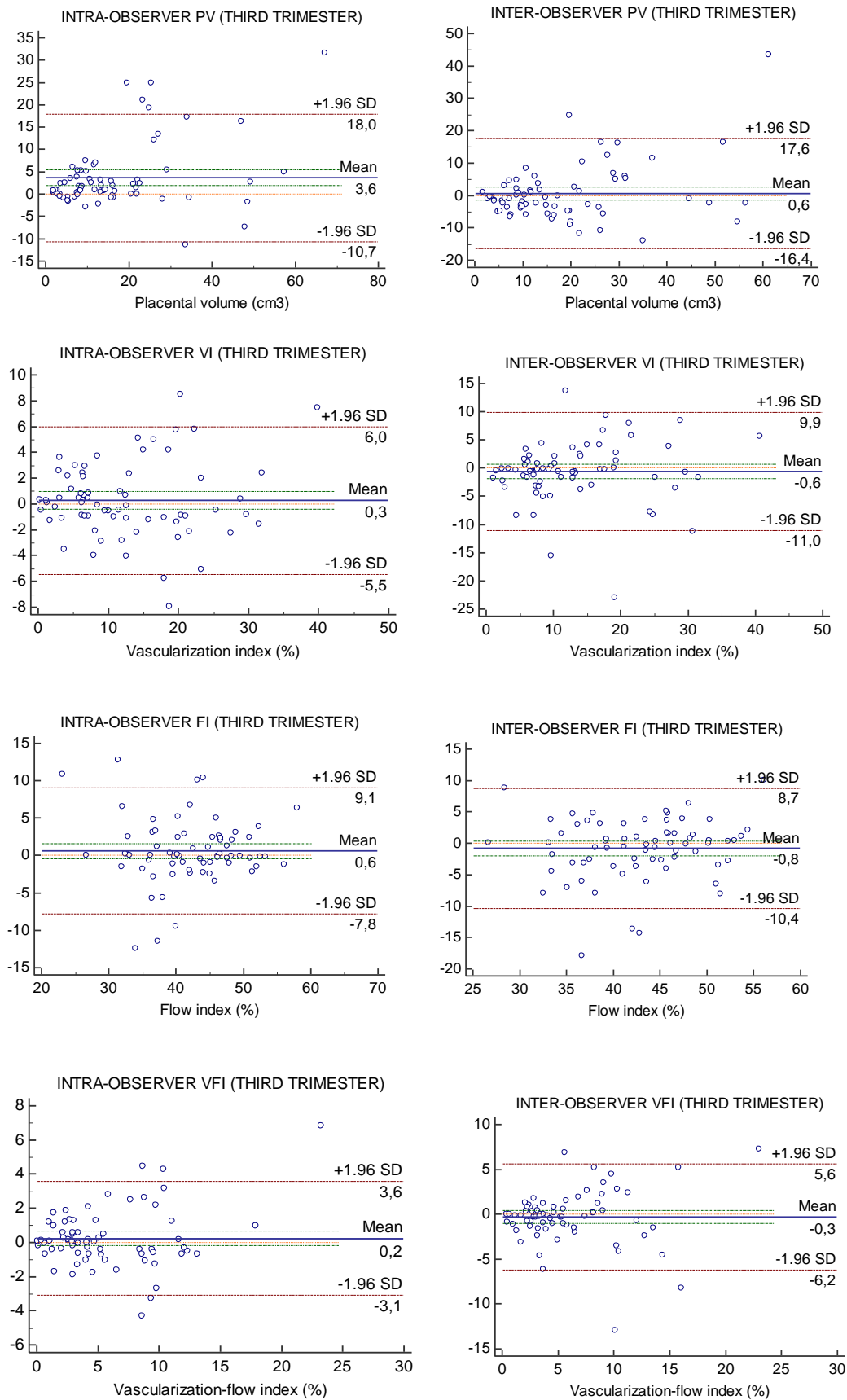


Figura 30. Bland and Altman test para la reproducibilidad intra e inter observador en el tercer trimestre

III. ANÁLISIS UNIVARIANTE: CONTRASTE DE HIPÓTESIS

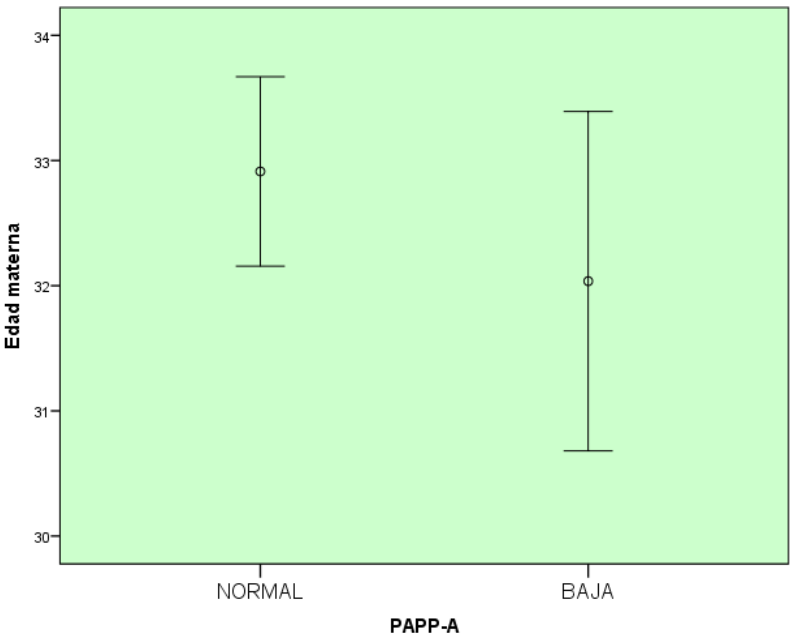
CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES Y CORRELACIÓN CON LA PAPP-A.

EDAD

En la tabla 35 vemos la distribución de la edad materna en función de la PAPP-A. El test U de Mann-Whitney de muestras independientes nos muestra que la distribución de la edad materna es la misma entre las PAPP-A normales y las bajas con una p de 0,398.

	PAPP-A normal	PAPP-A baja	Valor de la p
	N= 161	N= 55	
Edad media (años)	32,91	32,04	0,398
Desviación típica	4,86	5,02	
Mínimo	18	18	
Máximo	43	41	

Tabla 35. Distribución de la edad materna en función de la PAPP-A



Gráfica 31. Distribución de la edad materna en función de la PAPP-A.

GESTACIONES PREVIAS

En la tabla 36 vemos la distribución de las pacientes según sus gestaciones previas a término en función de la PAPP-A, expresados en número de casos y porcentaje, al tratarse de una variable cualitativa. El test χ^2 nos muestra que la distribución de las pacientes en función de su paridad es la misma entre las PAPP-A normales y las bajas con una p de 0,323.

			PAPP-A NORMAL	PAPP-A BAJA	Total	Valor de la
Gestaciones previas a término	Nulípara	N (%)	84 (52,2%)	26 (47,3%)	110 (50,9%)	0,323
	Primípara	N (%)	57 (35,4%)	25 (45,5%)	82 (38%)	
	Secundípara o más	N (%)	20 (12,4%)	4 (7,3%)	24 (11,1%)	
Total		N (%)	161 (100%)	55 (100%)	216 (100%)	

Tabla 36. Distribución de las pacientes según la paridad en función de la PAPP-A

TIPO DE EMBARAZO

En la tabla 37 vemos la distribución de las pacientes según el tipo de gestación en función de la PAPP-A. El test χ^2 nos muestra que la distribución de las pacientes en función de su tipo de gestación es la misma entre las PAPP-A normales y las bajas con una p de 0,075.

			PAPP-A NORMAL	PAPP-A BAJA	Total	Valor de la
Tipo de gestación	Natural / IA	N (%)	156 (96,9%)	49 (89,1%)	205 (94,9%)	0,075
	FIV	N (%)	4 (2,5%)	5 (9,1%)	9 (4,2%)	
	OVODON	N (%)	1 (0,6%)	1 (1,8%)	2 (0,9%)	
Total		N (%)	161 (100%)	55 (100%)	216 (100%)	

Tabla 37. Distribución del tipo de gestación en función de la PAPP-A

IMC

En la tabla 38 vemos la distribución del IMC en función de la PAPP-A. El test U de Mann-Whitney de muestras independientes nos muestra que la distribución del IMC es la misma entre las PAPP-A normales y las bajas con una p de 0,054.

	PAPP-A normal	PAPP-A baja	Valor de la p
	N= 159	N= 54	
IMC medio	23,30	22,28	0,054
Desviación típica	4,20	3,69	
Mínimo	16	17	
Máximo	43	31	

Tabla 38. Distribución del IMC en función de la PAPP-A

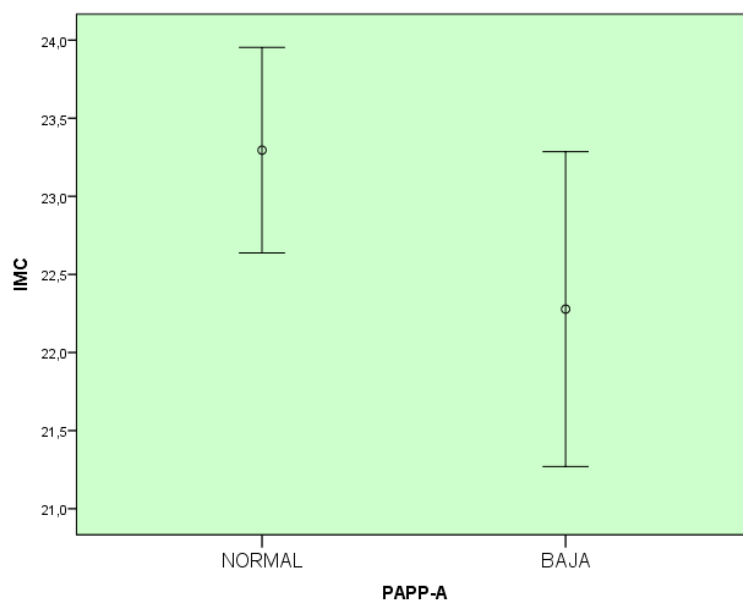


Gráfico 32. Distribución del IMC en función de la PAPP-A.

HÁBITO TABÁQUICO

En la tabla 39 vemos la distribución de las pacientes según el hábito tabáquico en función de la PAPP-A. El test χ^2 nos muestra que la distribución de las pacientes en función del hábito tabáquico es la misma entre las PAPP-A normales y las bajas con una p de 0,446.

			PAPP-A NORMAL	PAPP-A BAJA	Total	Valor de la
Fumadora	SI	N (%)	34 (21,1%)	9 (16,4%)	43 (19,9%)	0,446
	NO	N (%)	127 (78,9%)	46 (83,6%)	173 (80,1%)	
Total		N (%)	161 (100%)	55 (100%)	216 (100%)	

Tabla 39. Distribución del hábito tabáquico de las pacientes en función de la PAPP-A

RAZA

En la tabla 40 vemos la distribución de las pacientes según su raza en función de la PAPP-A. El test χ^2 nos muestra que la distribución de las pacientes en función de su raza es la misma entre las PAPP-A normales y las bajas con una p de 0,51.

			PAPP-A NORMAL	PAPP-A BAJA	Total	Valor de la
Raza	Caucásica	N (%)	151 (97,4%)	51 (94,4%)	202 (96,7%)	0,51
	Africana	N (%)	2 (1,3%)	2 (3,7%)	4 (1,9%)	
	Asiática	N (%)	2 (1,3%)	1 (1,9%)	3 (1,4%)	
Total		N (%)	155 (100%)	54 (100%)	209 (100%)	

Tabla 40. Distribución de la raza de las pacientes en función de la PAPP-A.

ÍNDICE DE PULSATILIDAD DE ARTERIAS UTERINAS Y CORRELACIÓN CON LA PAPP-A.

En la tabla 41 vemos la distribución del índice de pulsatilidad de las arterias uterinas en el primer y en el segundo trimestre en función de la PAPP-A. El test U de Mann-Whitney de muestras independientes nos muestra que la distribución del IP de las arterias uterinas tanto en el primer trimestre como en el segundo trimestre es diferente en las pacientes con PAPP-A normales y en las pacientes con PAPP-A baja con una **p <0,001**.

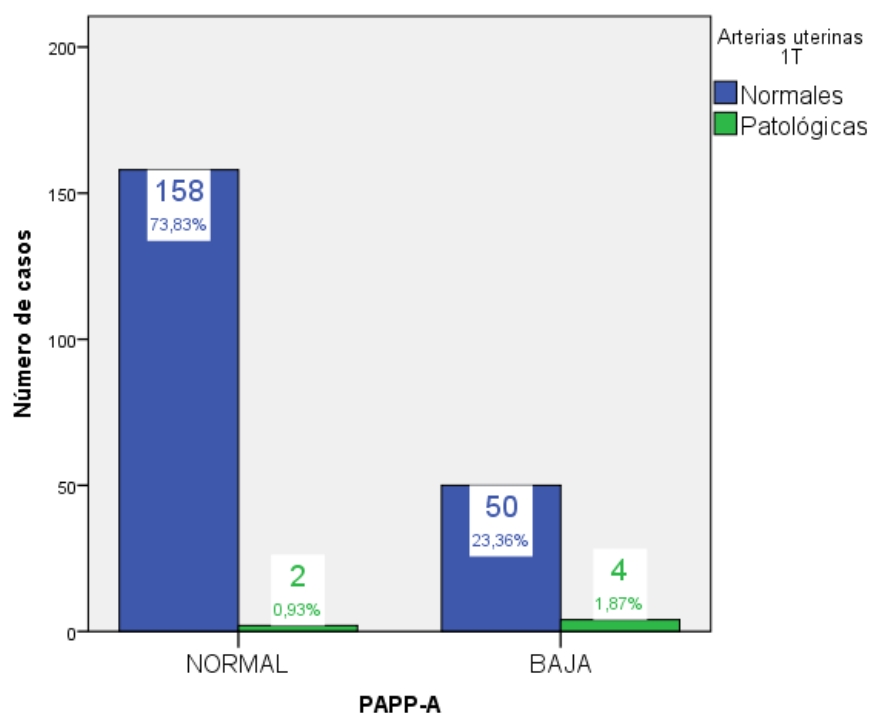
Si categorizamos el IP de las arterias uterinas en normal y patológico, según las tablas de referencia podemos ver la distribución de uterinas normales y patológicas en el primer y segundo trimestre en función de la PAPP-A (tabla 42, gráficas 33-34). El test χ^2 nos muestra que la distribución de las pacientes en función de las arterias uterinas categorizadas en normales y patológicas en el primer trimestre es diferente entre las PAPP-A normales y las bajas con una **p de 0,018**. En el segundo trimestre, en cambio el test χ^2 nos muestra que la distribución de las pacientes en función de las arterias uterinas categorizadas en normales y patológicas es la misma entre las PAPP-A normales y las bajas con una p de 0,165.

			PAPP-A normal	PAPP-A baja	Valor de la p
IP uterinas en el 1T	N		160	54	<0,001
	Media		1,46	1,73	
	Desviación típica		0,37	0,43	
	Mínimo		0,81	0,88	
	Máximo		2,65	3,12	
	Percentil	25	1,17	1,43	
		50	1,43	1,65	
		75	1,72	1,97	
IP de las uterinas en el 2T	N		157	54	<0,001
	Media		0,96	1,12	
	Desviación típica		0,26	0,27	
	Mínimo		0,51	0,62	
	Máximo		1,80	1,68	
	Percentil	25	0,76	0,91	
		50	0,90	1,12	
		75	1,07	1,30	

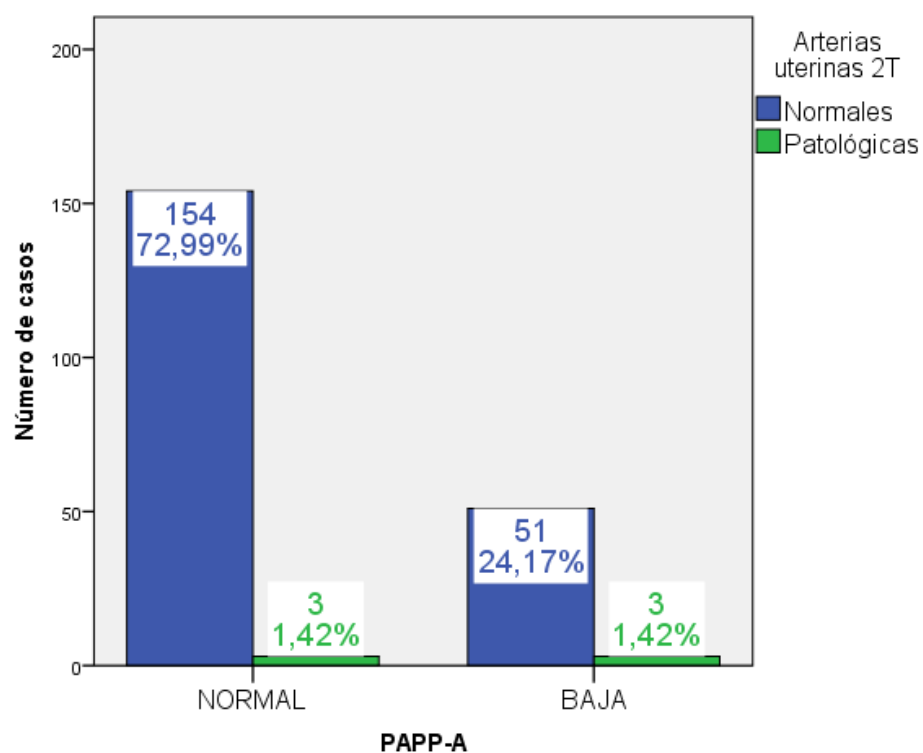
Tabla 41. Distribución del IP de las arterias uterinas en primer y segundo trimestre en función de la PAPP-A

			PAPP-A NORMAL	PAPP-A BAJA	Total	Valor de la
Uterinas en el 1T	Normales	N (%)	158 (98,8%)	50 (92,6%)	208 (97,2%)	0,018
	Patológicas	N (%)	2 (1,2%)	4 (7,4%)	6 (2,8%)	
	Total	N (%)	160 (100%)	54 (100%)	214 (100%)	
Uterinas en el 2T	Normales	N (%)	154 (98,1%)	51 (94,4%)	205 (97,2%)	0,165
	Patológicas	N (%)	3 (1,9%)	3 (5,6%)	6 (2,8%)	
	Total	N (%)	157 (100%)	54 (100%)	211 (100%)	

Tabla 42. Distribución de las arterias uterinas categorizadas en normales y patológicas en el primer y segundo trimestre en función de la PAPP-A



Gráfica 33. Distribución de las arterias uterinas categorizadas en normales y patológicas en el primer trimestre en función de la PAPP-A



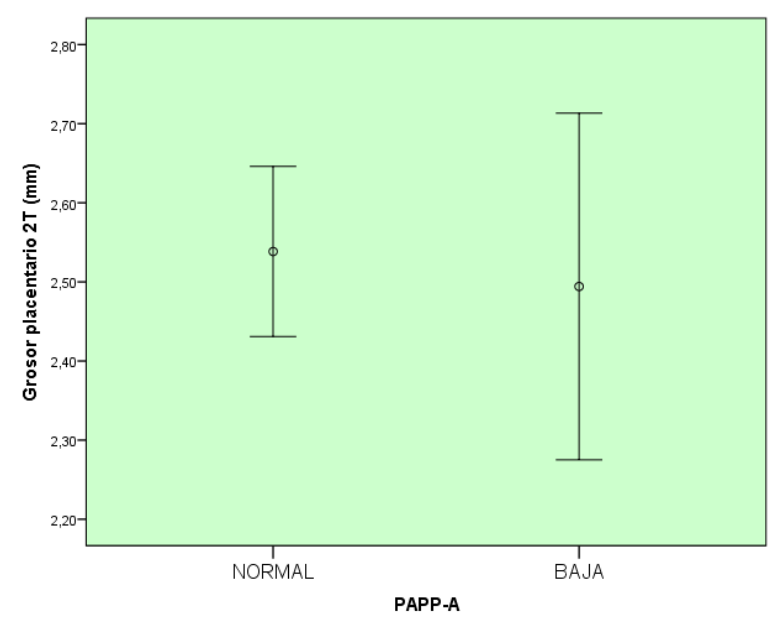
Gráfica 34. Distribución de las arterias uterinas categorizadas en normales y patológicas en el segundo trimestre en función de la PAPP-A

GROSOR PLACENTARIO MEDIDO POR ECO 2D EN FUNCIÓN DE LA PAPP-A

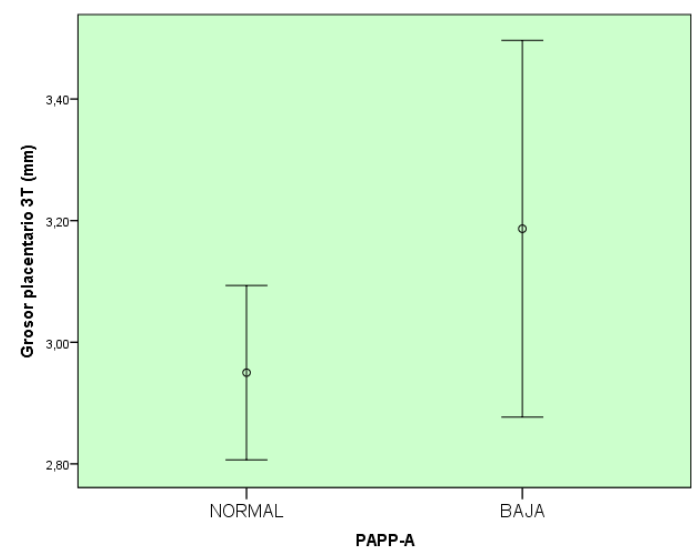
En la tabla 43 vemos el grosor placentario en función de la PAPP-A en el segundo (gráfica 35) y en el tercer trimestre (gráfica 36). El test U de Mann-Whitney de muestras independientes nos muestra que el grosor placentario es el mismo entre las PAPP-A normales y las bajas, tanto en segundo como en tercer trimestre, con una p de 0,416 y 0,135, respectivamente.

			PAPP-A normal	PAPP-A baja	Valor de la p
Grosor placentario en el 2T (mm)	N		147	52	0,416
	Media		2,54	2,49	
	Desviación típica		0,66	0,79	
	Mínimo		1,39	1,19	
	Máximo		4,84	4,53	
	Percentil	25	2,03	1,87	
		50	2,49	2,26	
		75	2,90	2,98	
Grosor placentario en el 3T (mm)	N		148	51	0,135
	Media		2,95	3,18	
	Desviación típica		0,88	1,10	
	Mínimo		1,00	1,17	
	Máximo		5,62	7,11	
	Percentil	25	2,30	2,56	
		50	2,80	3,06	
		75	3,49	3,78	

Tabla 43. Grosor placentario en segundo y tercer trimestre en función de la PAPP-A



Grafica 35. Grosor placentario en el segundo trimestre en función de la PAPP-A.



Grafica 36. Grosor placentario en el tercer trimestre en función de la PAPP-A.

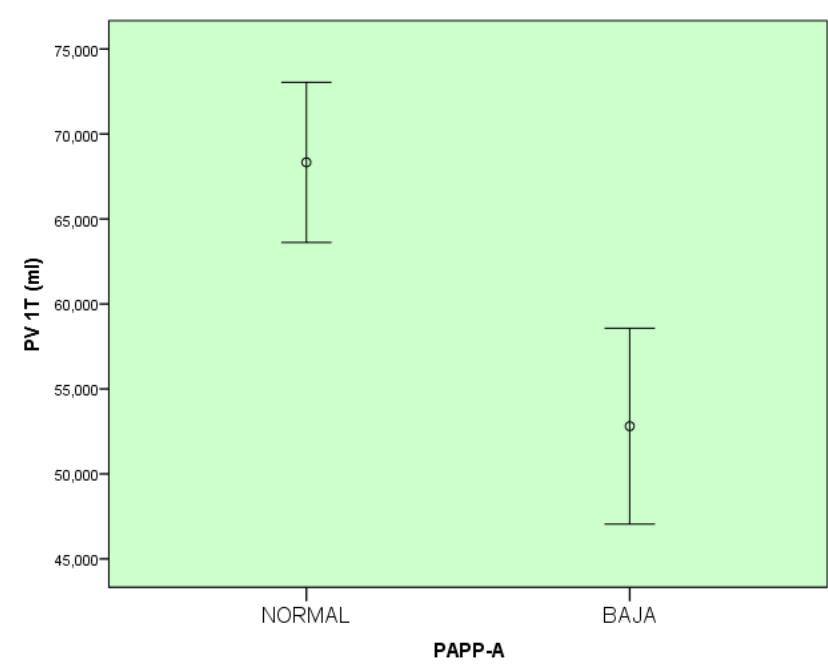
VOLUMEN PLACENTARIO APD-3D EN FUNCIÓN DE LA PAPP-A

PRIMER TRIMESTRE

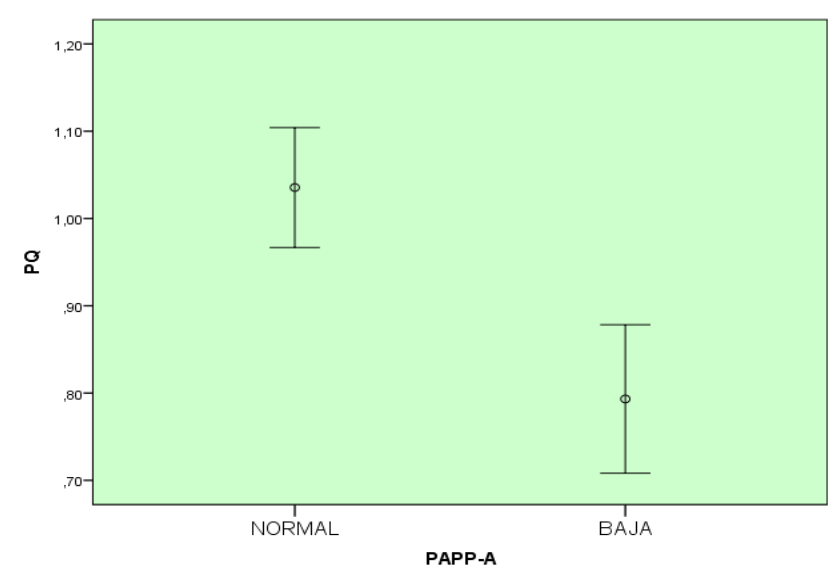
En la tabla 44 vemos el volumen placentario medido por ecografía tridimensional en el primer trimestre y el cociente placentario en función de la PAPP-A. El test U de Mann-Whitney de muestras independientes nos muestra que el volumen placentario en el primer trimestre y el cociente placentario son diferentes entre las PAPP-A normales y las bajas con **una $p < 0,05$** para ambas. En la gráfica 37 y 38 vemos la representación gráfica del volumen placentario medido por ecografía tridimensional y del cociente placentario, respectivamente, en función de la PAPP-A.

			PAPP-A normal	PAPP-A baja	Valor de la p
Volumen placenta 1T (ml)	N		161	55	<0,001
	Media		68,33	52,81	
	Desviación típica		30,27	21,31	
	Mínimo		21,21	8,84	
	Máximo		272,35	114,08	
	Percentil	25	46,54	39,77	
		50	63,36	49,67	
		75	82,02	63,45	
Cociente placentario (PQ)	N		161	55	<0,001
	Media		1,04	0,79	
	Desviación típica		0,44	0,31	
	Mínimo		0,33	0,13	
	Máximo		4,26	1,95	
	Percentil	25	0,75	0,59	
		50	0,95	0,76	
		75	1,22	0,92	

Tabla 44. Volumen placentario medido por ecografía tridimensional y cociente placentario en función de la PAPP-A



Gráfica 37. Volumen placentario medido por ecografía tridimensional en función de la PAPP-A.



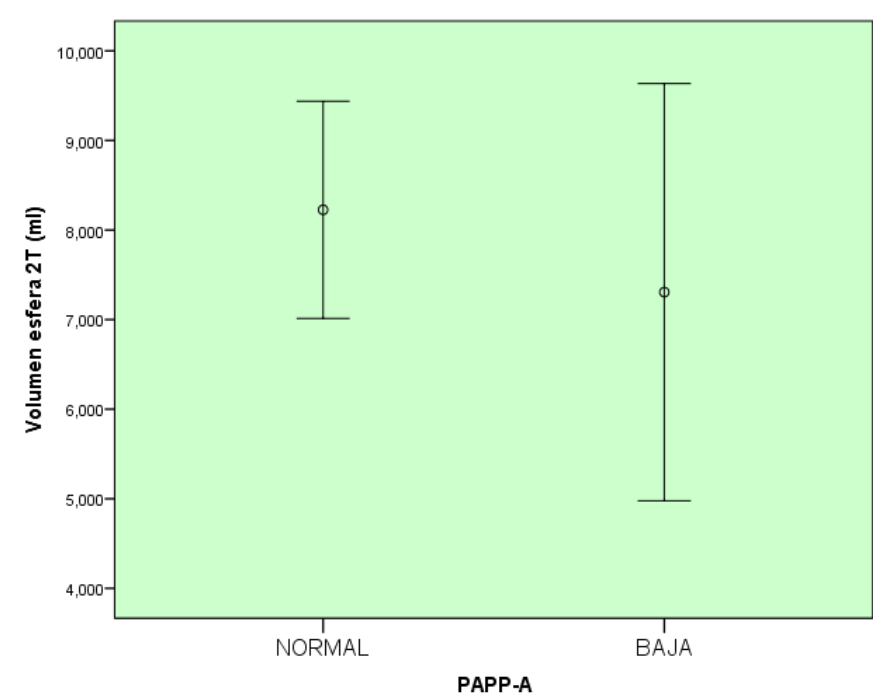
Gráfica 38. Cociente placentario en función de la PAPP-A.

SEGUNDO Y TERCER TRIMESTRE

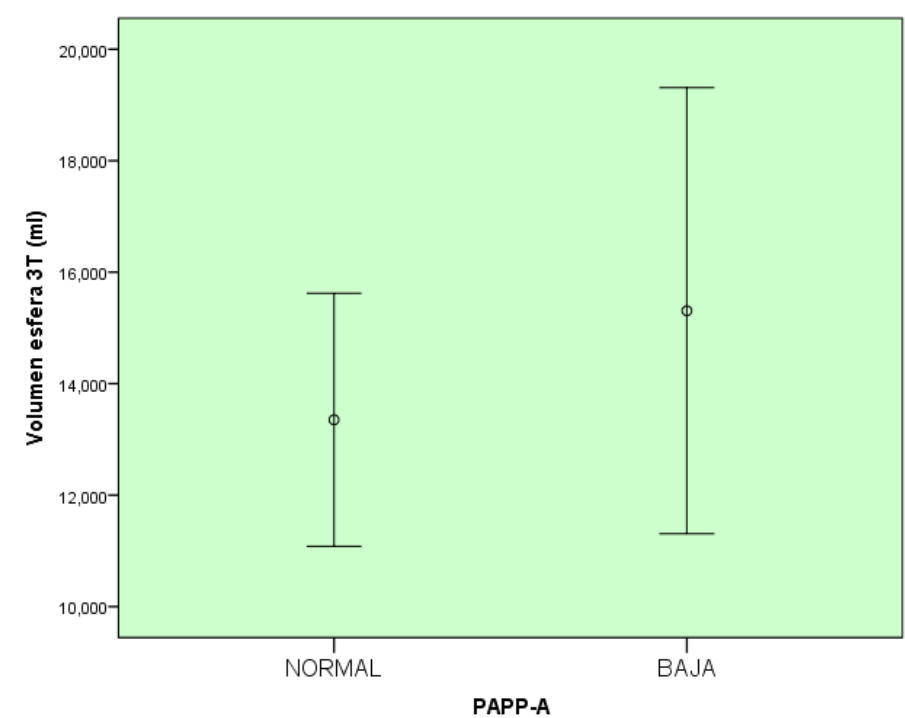
En la tabla 45 vemos el volumen de la esfera placentaria del segundo y del tercer trimestre en función de la PAPP-A. El test U de Mann-Whitney de muestras independientes nos muestra que los volúmenes de las esferas placentarias no son diferentes entre las PAPP-A normales y las bajas, tanto en el segundo como en el tercer trimestre, con una p de 0,083 y de 0,190 para el segundo y el tercer trimestre, respectivamente. Los resultados se muestran en las gráficas 39 y 40.

		PAPP-A normal	PAPP-A baja	Valor de la p
Volumen esfera 2T (ml)	N	147	52	0,083
	Media	8,23	7,30	
	Desviación típica	7,44	8,37	
	Mínimo	0,76	0,38	
	Máximo	52,55	41,10	
	Percentil	25	3,54	
		50	5,64	
		75	10,92	
Volumen esfera 3T (ml)	N	148	51	0,190
	Media	13,35	15,31	
	Desviación típica	13,97	14,23	
	Mínimo	0,39	0,63	
	Máximo	85,75	82,93	
	Percentil	25	4,96	
		50	8,39	
		75	15,75	

Tabla 45. Volúmenes de las esferas placentarias en el segundo y tercer trimestre en función de la PAPP-A



Gráfica 39. Volumen de la esfera placentaria tridimensional en el segundo trimestre.



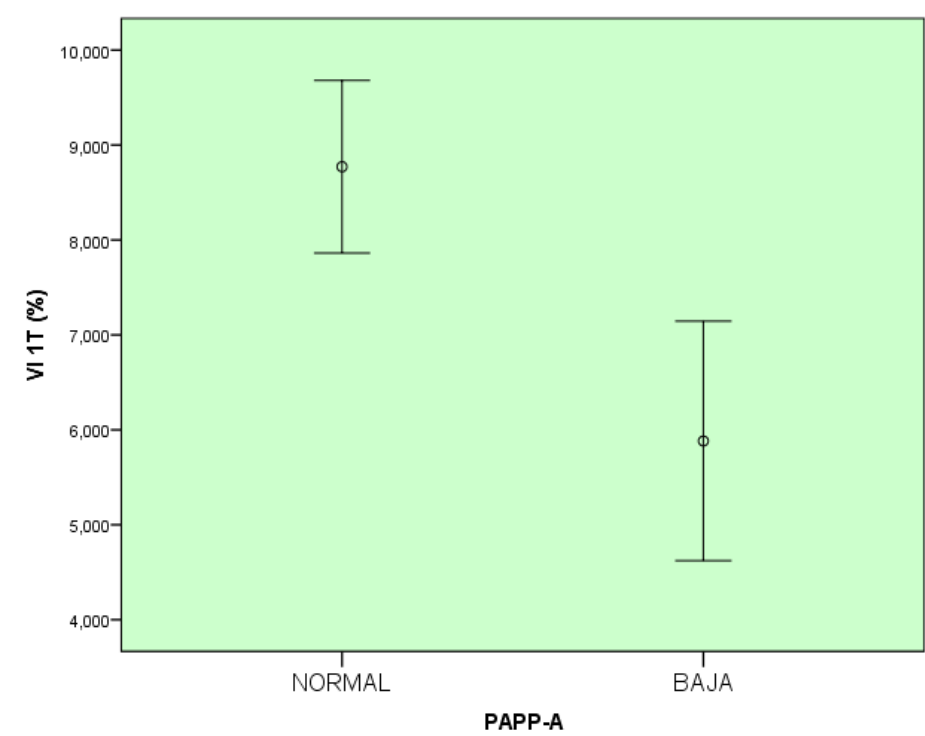
Gráfica 40. Volumen de la esfera placentaria tridimensional en el tercer trimestre.

ÍNDICES DE VASCULARIZACIÓN PLACENTARIOS APD-3D EN FUNCIÓN DE LA PAPP-A

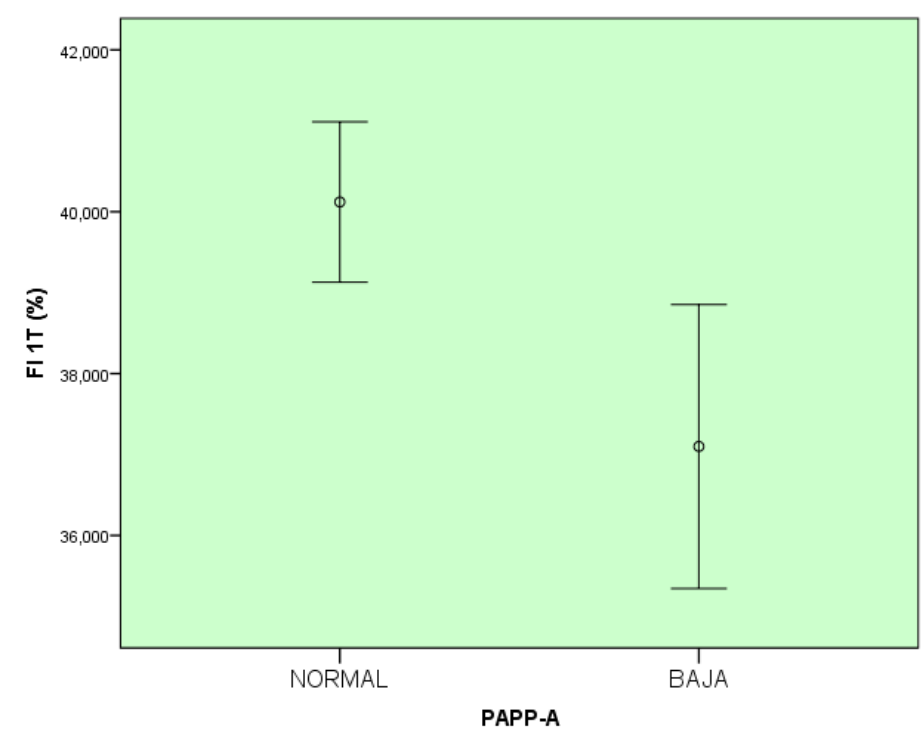
En las tablas 46-48 vemos los índices de vascularización APD-3D en los 3 trimestres de gestación, respectivamente, en función de la PAPP-A. El test U de Mann-Whitney de muestras independientes nos muestra que los índices de vascularización en el primer y en el segundo trimestre son diferentes entre las PAPP-A normales y las bajas con **una $p < 0,05$** para todos ellos. Sin embargo, en el tercer trimestre los índices de vascularización no son diferentes entre las PAPP-A normales y las PAPP-A bajas, ya que la p no alcanza el nivel de significación estadística. Los resultados se muestran en las gráficas 41-43 para el primer trimestre, 44-46 para el segundo trimestre y 47-49 para el tercer trimestre.

PRIMER TRIMESTRE			PAPP-A normal	PAPP-A baja	Valor de la p
			N=161	N=55	
Índice de vascularización (%)	Media		8,77	5,88	<0,001
	Desviación típica		5,84	4,67	
	Mínimo		0,66	0,66	
	Máximo		31,02	21,26	
	Percentil	25	2,64	2,58	
		50	4,50	4,97	
		75	7,47	8,52	
Índice de flujo (%)	Media		40,12	37,10	0,002
	Desviación típica		6,37	6,49	
	Mínimo		26,73	26,24	
	Máximo		59,30	58,03	
	Percentil	25	35,92	32,23	
		50	39,31	37,13	
		75	44,55	41,44	
Índice de vascularización-flujo (%)	Media		3,73	2,29	<0,001
	Desviación típica		2,98	2,03	
	Mínimo		0,18	0,20	
	Máximo		16,39	9,38	
	Percentil	25	1,62	0,83	
		50	2,82	1,63	
		75	4,86	2,80	

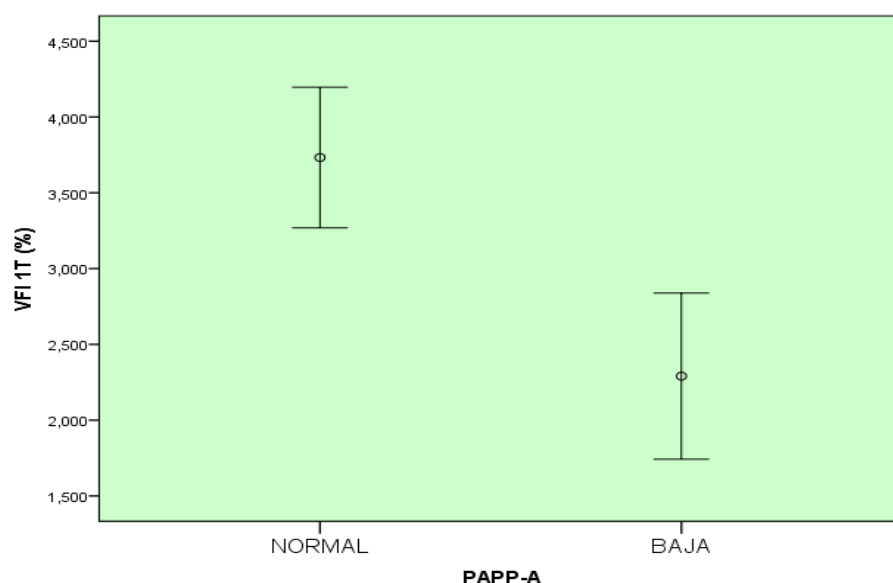
Tabla 46. Índices de vascularización APD-3D en el primer trimestre



Gráfica 41. Índice de vascularización APD-3D en el primer trimestre.



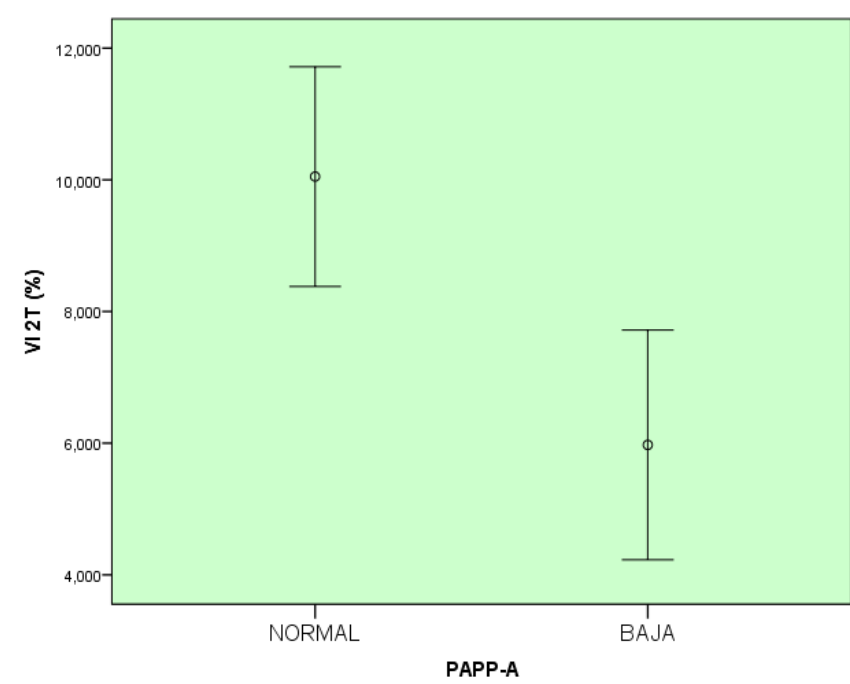
Gráfica 42. Índice de flujo APD-3D en el primer trimestre.



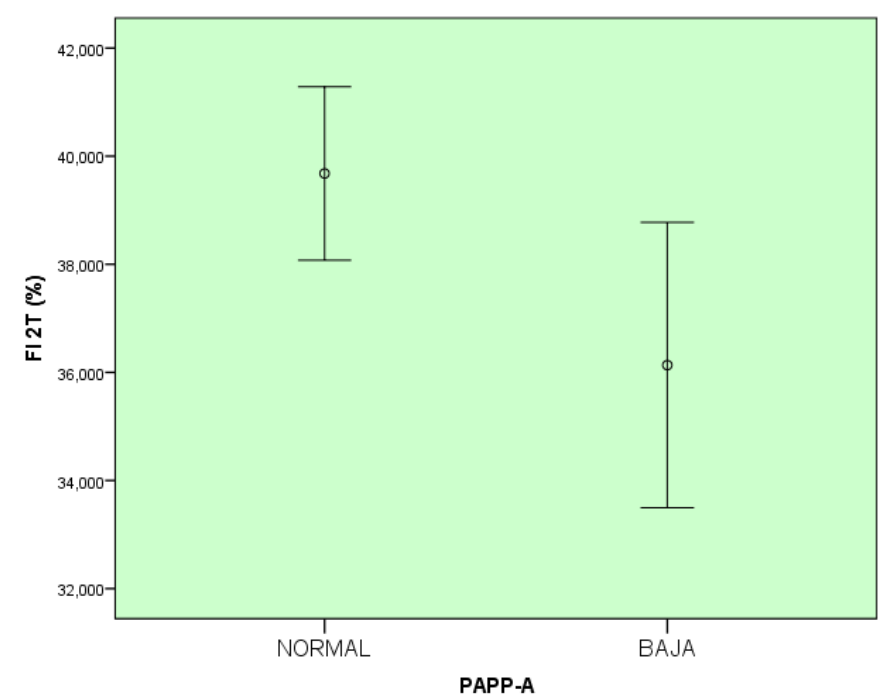
Gráfica 43. Índice de vascularización-flujo APD-3D en el primer trimestre.

SEGUNDO TRIMESTRE			PAPP-A normal	PAPP-A baja	Valor de la p
			N=147	N=52	
Índice de vascularización (%)	Media		10,05	5,97	0,003
	Desviación típica		10,24	6,26	
	Mínimo		0,3	0,01	
	Máximo		60,48	20,76	
	Percentil	25	2,83	1,36	
		50	6,96	2,71	
		75	13,63	9,82	
Índice de flujo (%)	Media		39,68	36,13	0,022
	Desviación típica		9,85	9,48	
	Mínimo		19,74	19,63	
	Máximo		67,57	67,33	
	Percentil	25	32,05	29,39	
		50	39,21	34,98	
		75	46,91	42,54	
Índice de vascularización-flujo (%)	Media		4,49	2,54	0,003
	Desviación típica		5,68	3,12	
	Mínimo		0,01	0,002	
	Máximo		37,80	11,33	
	Percentil	25	1,04	0,43	
		50	2,59	0,88	
		75	5,98	4,00	

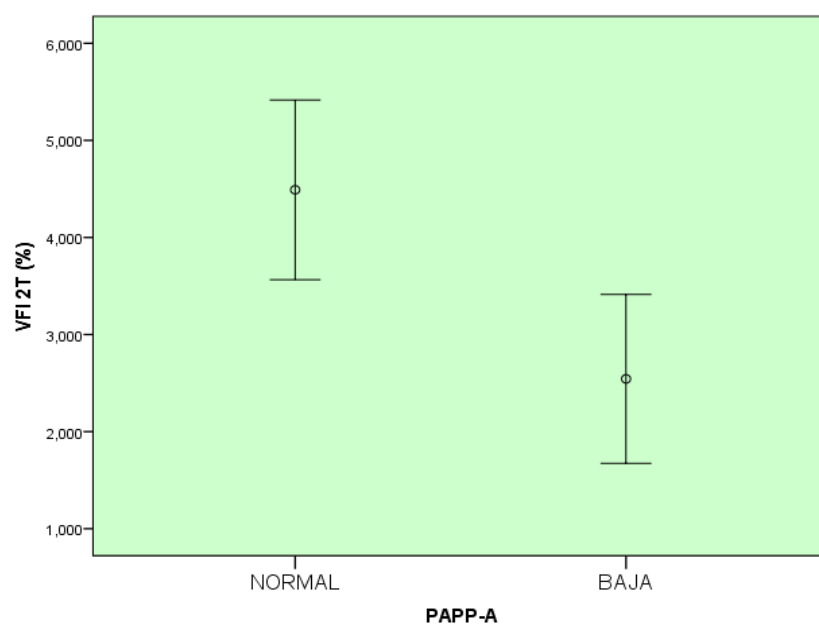
Tabla 47. Índices de vascularización APD-3D en el segundo trimestre



Gráfica 44. Índice de vascularización APD-3D en el segundo trimestre.



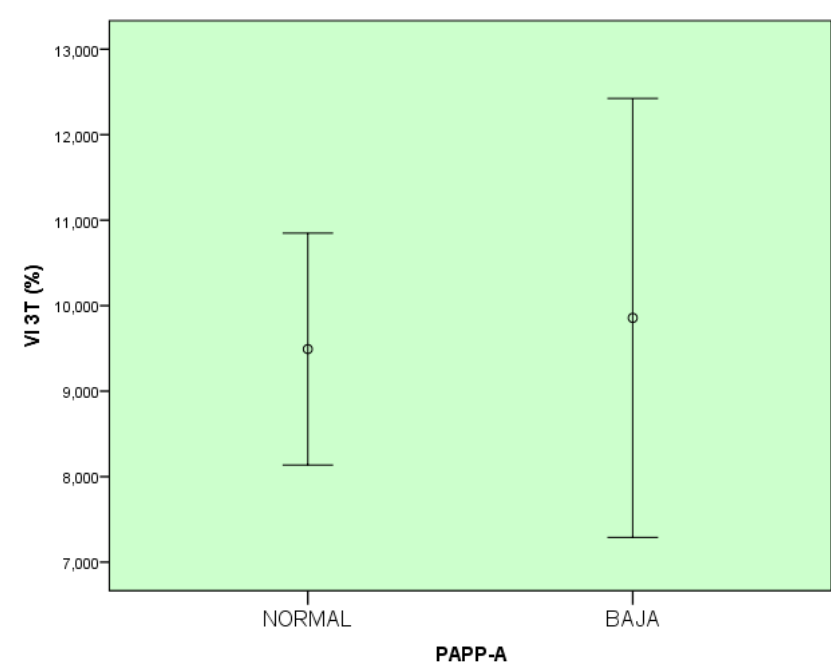
Gráfica 45. Índice de flujo APD-3D en el segundo trimestre.



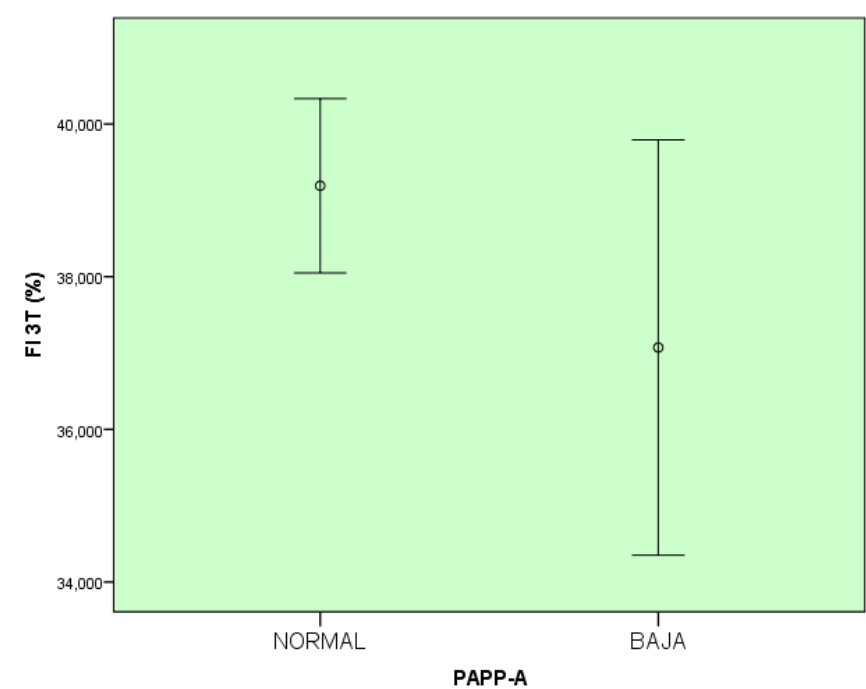
Gráfica 46. Índice de vascularización-flujo APD-3D en el segundo trimestre.

TERCER TRIMESTRE			PAPP-A normal	PAPP-A baja	Valor de la p
			N=148	N=51	
Índice de vascularización (%)	Media		9,49	9,86	0,960
	Desviación típica		8,34	9,13	
	Mínimo		0,15	0,01	
	Máximo		43,55	41,18	
	Percentil	25	3,33	3,27	
		50	6,84	6,90	
		75	12,97	16,83	
Índice de flujo (%)	Media		39,19	37,07	0,174
	Desviación típica		7,03	9,67	
	Mínimo		22,02	4,01	
	Máximo		61,11	53,18	
	Percentil	25	34,92	32,50	
		50	38,57	37,24	
		75	44,19	42,79	
Índice de vascularización-flujo (%)	Media		4,06	4,02	0,779
	Desviación típica		4,06	3,98	
	Mínimo		0,04	0,002	
	Máximo		26,61	18,18	
	Percentil	25	1,23	1,01	
		50	2,84	2,86	
		75	5,42	6,74	

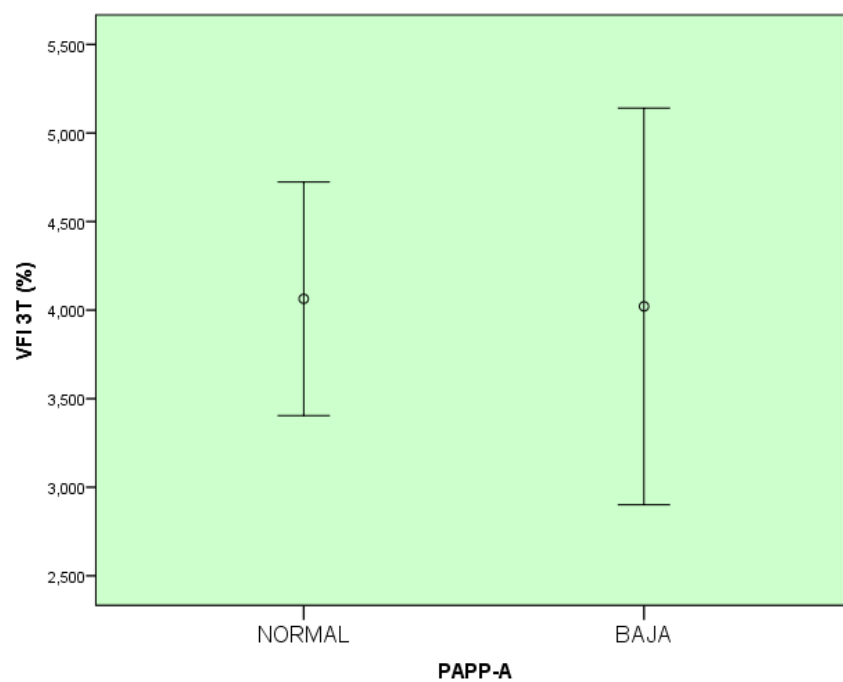
Tabla 48. Índices de vascularización APD-3D en el tercer trimestre



Gráfica 47. Índice de vascularización APD-3D en el tercer trimestre.



Gráfica 48. Índice de flujo APD-3D en el tercer trimestre.



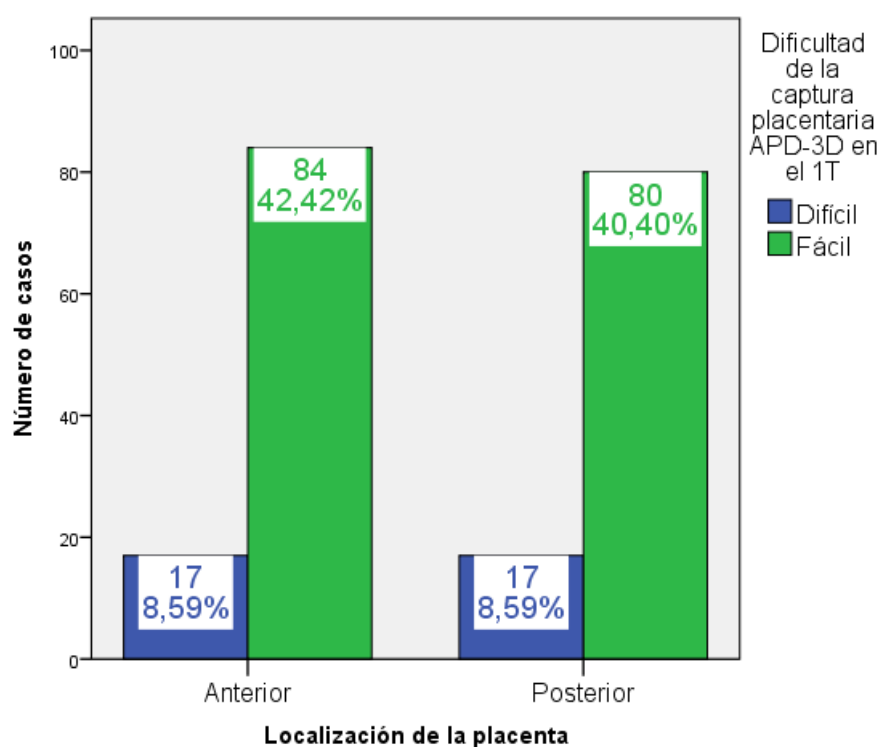
Gráfica 49. Índice de vascularización-flujo APD-3D en el tercer trimestre.

CORRELACIÓN ENTRE LA POSICIÓN DE LA PLACENTA Y DIFICULTAD DE LA CAPTURA PLACENTARIA TRIDIMENSIONAL.

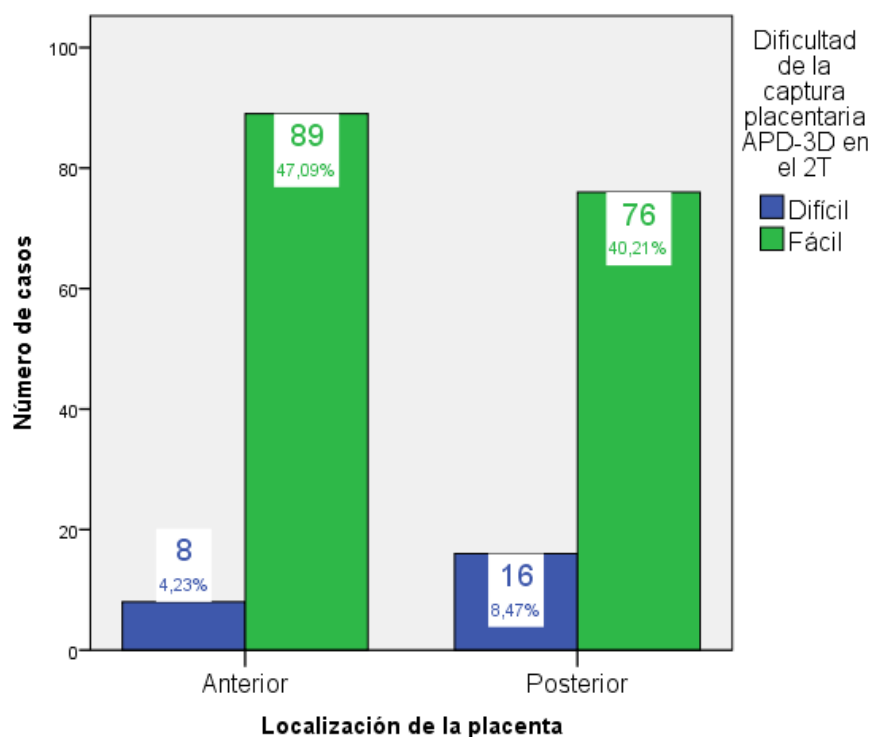
En la tabla 49 podemos ver la dificultad en la realización de la ecografía APD-3D en el primer, segundo y tercer trimestre, respectivamente, en función de la posición de la placenta. El test χ^2 nos muestra que la localización de la placenta no varía según la dificultad para la realización de la ecografía APD-3D ni en el primer trimestre ni en el segundo trimestre, con una p de 0,897 y 0,059, respectivamente. En cambio, en el **tercer trimestre** la localización de la placenta varía en las capturas ecográficas fáciles y difíciles de forma significativa, con una **p de 0,001**. Los resultados se muestran de forma gráfica en las gráficas 50-52.

DIFICULTAD DE LA ECOGRAFÍA			Difícil	Fácil	Total	Valor de la p
LOCALIZACIÓN DE LA PLACENTA						
PRIMER trimestre	Anterior	N (%)	17 (50%)	84 (51,2%)	101 (51%)	0,897
	Posterior	N (%)	17 (50%)	80 (48,8%)	97 (49%)	
	Total	N (%)	34 (100%)	164 (100%)	198 (100%)	
SEGUNDO trimestre	Anterior	N (%)	8 (33,3%)	89 (53,9%)	97 (51,3%)	0,059
	Posterior	N (%)	16 (66,7%)	76 (46,1%)	92 (48,7%)	
	Total	N (%)	24 (100%)	165 (100%)	189 (100%)	
TERCER trimestre	Anterior	N (%)	2 (11,1%)	91 (53,8%)	93 (49,7%)	0,001
	Posterior	N (%)	16 (88,9%)	78 (46,2%)	94 (50,3%)	
	Total	N (%)	18 (100%)	169 (100%)	187 (100%)	

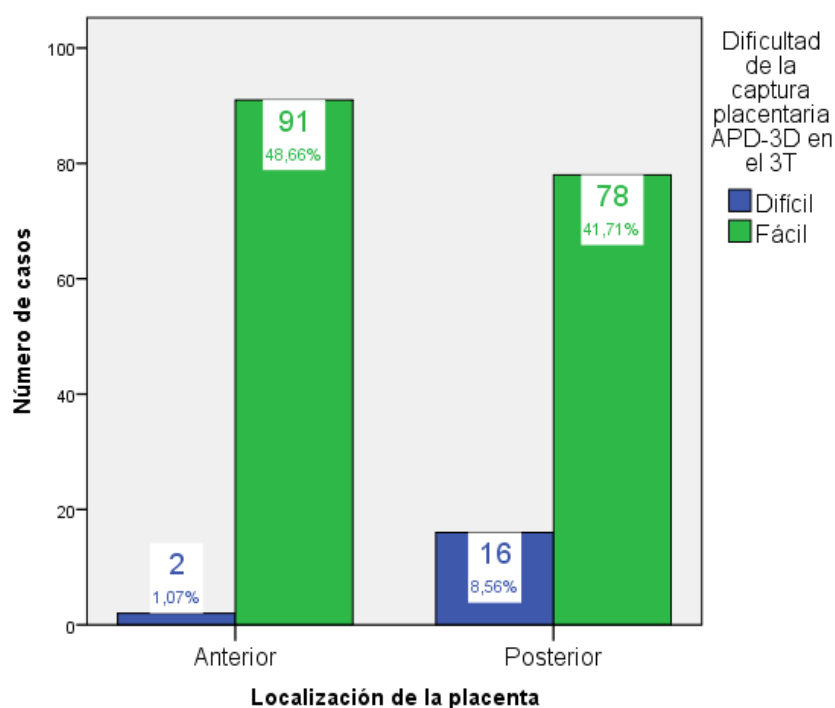
Tabla 49. Correlación entre la dificultad de la captura placentaria APD-3D y la posición de la placenta en el primer, segundo y tercer trimestre.



Gráfica 50. Dificultad de la captura placentaria APD-3D en función de la localización de la placenta en el primer trimestre.



Gráfica 51. Dificultad de la captura placentaria APD-3D en función de la localización de la placenta en el segundo trimestre.



Gráfica 52. Dificultad de la captura placentaria APD-3D en función de la localización de la placenta en el tercer trimestre.

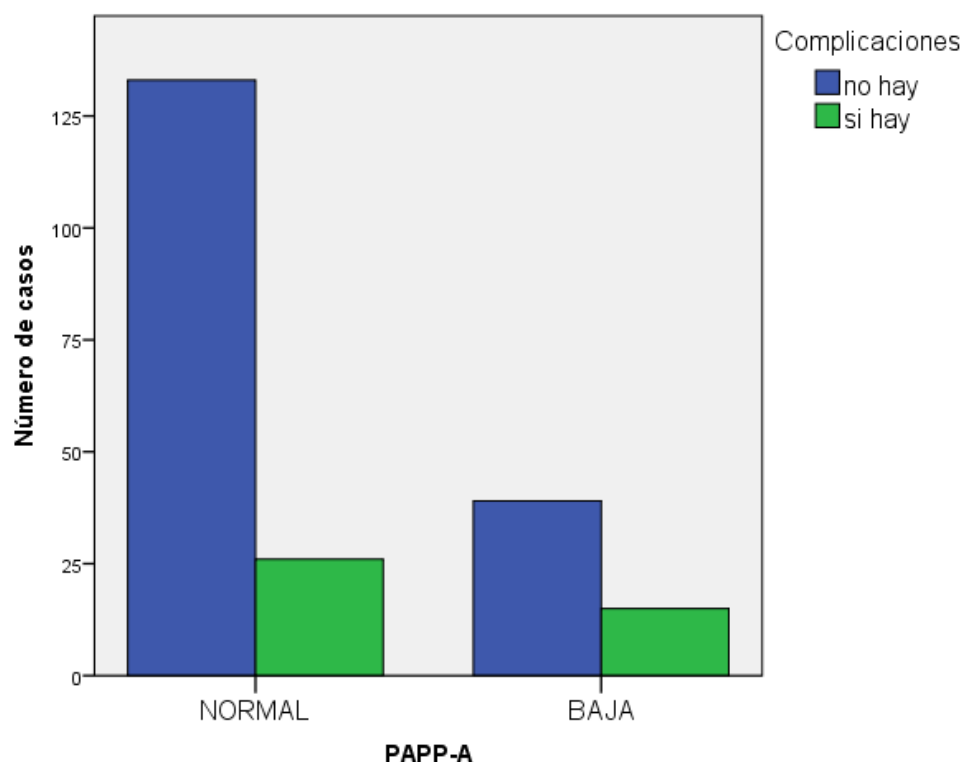
COMPLICACIONES GESTACIONALES Y CORRELACIÓN CON LA PAPP-A.

En la tabla 50 y en la gráfica 53 vemos la presencia o ausencia de complicación gestacional en nuestras pacientes en función de la PAPP-A. El test χ^2 nos muestra que la distribución de las pacientes es la misma entre las PAPP-A normales y las bajas con una p de 0,066.

En la tabla 51 podemos ver la descripción de las complicaciones gestacionales para los grupos de PAPP-A normal y PAPP-A baja.

			PAPP-A NORMAL	PAPP-A BAJA	Total	Valor de la
Complicaciones gestacionales	NO	N (%)	133 (83,6%)	40 (72,2%)	172(80,8%)	0,066
	SI	N (%)	26 (16,4%)	15 (27,8%)	41 (19,2%)	
Total		N (%)	159 (100%)	54 (100%)	213 (100%)	

Tabla 50. Complicaciones gestacionales en función de la PAPP-A.



Gráfica 53. Complicaciones gestacionales en pacientes con PAPP-A normal y en pacientes con PAPP-A baja.

Complicaciones	PAPP-A normal	PAPP-A baja	Total
RCIU	7	6	13
RPM pretérmino	4	2	6
Prematuro	3	2	5
Preeclampsia	3	0	3
Diabetes gestacional	9	4	13
Metrorragia tercer trimestre	3	0	3
Oligoamnios	1	1	2
Muerte fetal anteparto	1	0	1
Parto inmaduro	0	1	1
APP	0	2	2
Total	31 (63,27%)	18 (36,73%)	49 (100%)

Tablas 51. Tipos de complicaciones gestacionales en paciente con PAPP-A normal y baja.

PESO FETAL/NEONATAL Y CORRELACIÓN CON LA PAPP-A.

En las tablas 52 y 54 vemos la distribución de los pesos fetales estimados en la ecografía de la semana 28 y la distribución de los pesos neonatales en función de la PAPP-A, respectivamente. El test U de Mann-Whitney de muestras independientes nos muestra que la distribución de los pesos fetales estimados en semana 28 es la misma en las pacientes con PAPP-A normales y en las pacientes con PAPP-A baja con una p 0,119; mientras que los pesos neonatales son diferentes de forma estadísticamente significativa en las pacientes con PAPP-A baja y en las pacientes con PAPP-A normal, con una p de **0,014**.

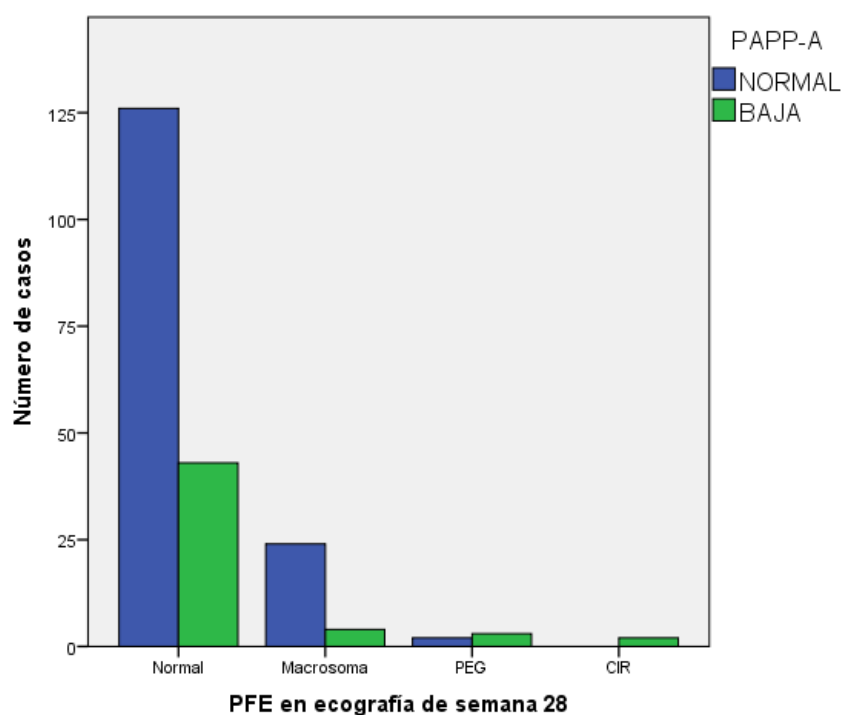
Si categorizamos los pesos de la ecografía de la semana 28 y los neonatales según los percentiles de las tablas de referencia para población española en función de las semanas de gestación o de parto, respectivamente, podemos ver la distribución de los pesos categorizados en grupos en función de la PAPP-A (tablas 53 y 55). El test χ^2 nos muestra que la distribución de los fetos en función de su peso estimado en semana 28 categorizado en grupos según las tablas de referencia es diferente entre las PAPP-A normales y las bajas con una p de **0,013**. En el peso al nacimiento el test χ^2 nos muestra que la distribución de los neonatos en función de su peso según tablas de referencia, también es diferente entre las PAPP-A normales y las bajas con una p de **0,032**. Los resultados se muestran en forma de diagrama de barras en los gráficos 54 y 55.

		PAPP-A normal n=153	PAPP-A baja n=53	Valor de la p
PFE medio en semana 28 (gramos)		1262	1227	0,119
Desviación típica		129,38	126,68	
Mínimo		978	946	
Máximo		2000	1525	
Percentil	25	1186	1138	
	50	1256	1240	
	75	1326	1303	

Tabla 52. Peso fetal estimado en la ecografía de la semana 28 en función de la PAPP-A.

			PAPP-A NORMAL	PAPP-A BAJA	Total	Valor de la
Peso fetal en semana 28	Normal	N (%)	126 (82,9%)	43 (82,7%)	169 (82,8%)	0,013
	Macrosoma	N (%)	24 (15,8%)	4 (7,7%)	28 (13,7%)	
	PEG	N (%)	2 (1,3%)	3 (5,8%)	5 (2,5%)	
	CIR	N (%)	0 (0%)	2 (3,8%)	2 (1,0%)	
Total		N (%)	152 (100%)	52 (100%)	204 (100%)	

Tabla 53. Peso fetal estimado en la ecografía de la semana 28 categorizado en grupos en función de la PAPP-A.



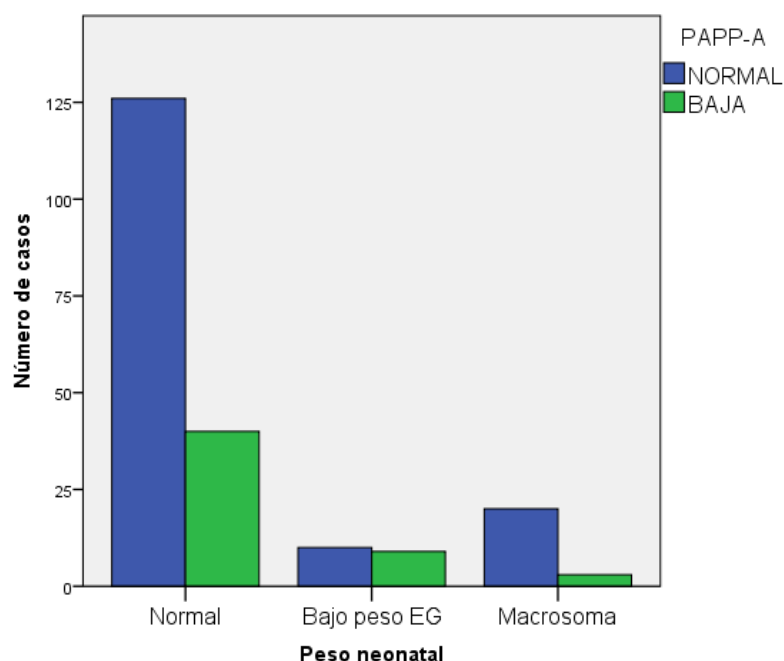
Gráfica 54. Peso fetal estimado en la ecografía de la semana 28 categorizado según tablas de referencia, en pacientes con PAPP-A normal y en pacientes con PAPP-A baja.

		PAPP-A normal n=156	PAPP-A baja n=52	Valor de la p
Peso neonatal (gramos)		3265	3106	0,014
Desviación típica		459,48	463,17	
Mínimo		1604	2142	
Máximo		4266	4292	
Percentil	25	3005	2802	
	50	3313	3092	
	75	3542	3470	

Tabla 54. Peso neonatal en función de la PAPP-A.

			PAPP-A NORMAL	PAPP-A BAJA	Total	Valor de la
Peso NEONATAL	Normal	N (%)	126 (80,8%)	40 (76,9%)	166 (79,8%)	0,032
	Macrosoma	N (%)	20 (12,8%)	3 (5,8%)	23 (11,1%)	
	Bajo peso	N (%)	10 (6,4%)	9 (17,3%)	19 (9,1%)	
Total		N (%)	156 (100%)	52 (100%)	208 (100%)	

Tabla 55. Peso neonatal categorizado en grupos en función de la PAPP-A.



Gráfica 55. Peso neonatal categorizado según tablas de referencia, en pacientes con PAPP-A normal y en pacientes con PAPP-A baja.

PESO NEONATAL Y CORRELACIÓN CON LA VASCULARIZACIÓN APD-3D.

En las tablas 56-58 vemos el volumen placentario 3D y los índices de vascularización APD-3D en el primer, segundo y tercer trimestre de gestación, respectivamente, en función del peso neonatal (peso adecuado para edad gestacional vs bajo peso para edad gestacional). El test U de Mann-Whitney de muestras independientes nos muestra que el volumen placentario 3D, el cociente placentario, el índice de vascularización y el índice de vascularización-flujo en el primer trimestre son diferentes entre los neonatos con peso adecuado para la edad gestacional y los neonatos con bajo peso con **una $p < 0,05$** para todos ellos. Sin embargo, el índice de flujo en el primer trimestre, el volumen 3D de las esferas placentarias en el segundo y en el tercer trimestre y los índices de flujo APD-3D en el segundo y en el tercer trimestre no son diferentes entre los neonatos con peso adecuado para la edad gestacional y con peso bajo, ya que la p no alcanza el nivel de significación estadística.

PRIMER TRIMESTRE		Neonato peso adecuado edad gestacional N=166	Neonatos bajo peso para edad gestacional N=19	Valor de la p
PV (ml)	Media	64,95	48,46	0,008
	Desviación típica	29,36	24,06	
PQ	Media	0,98	0,77	0,015
	Desviación típica	0,42	0,41	
VI (%)	Media	8,08	6,49	0,032
	Desviación típica	5,69	6,51	
FI (%)	Media	39,40	37,32	0,124
	Desviación típica	6,34	6,69	
VFI (%)	Media	3,38	2,72	0,025
	Desviación típica	2,84	3,32	

Tabla 56. Datos de la ecografía tridimensional placentaria en el primer trimestre en función del peso al nacimiento.

SEGUNDO TRIMESTRE		Neonato peso adecuado edad gestacional N=153	Neonatos bajo peso para edad gestacional N=18	Valor de la p
Volumen esfera (ml)	Media	7,88	7,04	0,503
	Desviación típica	7,39	7,00	
VI (%)	Media	8,85	6,20	0,317
	Desviación típica	9,52	5,39	
FI (%)	Media	38,79	34,39	0,078
	Desviación típica	9,91	8,75	
VFI (%)	Media	3,97	2,45	0,235
	Desviación típica	5,35	2,39	

Tabla 57. Datos de la ecografía tridimensional placentaria en el segundo trimestre en función del peso al nacimiento.

TERCER TRIMESTRE		Neonato peso adecuado edad gestacional N=158	Neonatos bajo peso para edad gestacional N=17	Valor de la p
Volumen esfera (ml)	Media	13,5	11,70	0,604
	Desviación típica	13,91	6,73	
VI (%)	Media	9,70	9,19	0,762
	Desviación típica	8,82	9,38	
FI (%)	Media	38,39	39,78	0,535
	Desviación típica	8,22	6,06	
VFI (%)	Media	4,11	3,89	0,872
	Desviación típica	4,20	4,11	

Tabla 58. Datos de la ecografía tridimensional placentaria en el tercer trimestre en función del peso al nacimiento.

Dado que los datos de la ecografía tridimensional en el primer trimestre son diferentes de forma estadísticamente significativa en función de si el recién nacido es de peso normal o bajo al nacimiento, hemos estratificado la PAPP-A y el peso del recién nacido obteniendo los resultados que se muestran en la tabla 59. Los resultados muestran que la diferencia entre las pacientes con PAPP-A baja y normal, en el volumen 3D y en la vascularización APD-3D placentaria en el primer trimestre, en función del peso al nacimiento es estadísticamente significativa con una **p de 0,035**.

PAPP-A	PESO	PV (ml)	PQ	VI (%)	FI (%)	VFI (%)	p
NACIMIENTO							
NORMAL	Adecuado	68,268	1,03	8,631	40,020	3,660	0,035
	Bajo	55,535	0,88	9,612	40,797	4,278	
BAJA	Adecuado	54,519	0,81	6,357	37,461	2,514	
	Bajo	40,606	0,65	3,019	33,452	0,996	

Tabla 59. Análisis estratificado de los datos del primer trimestre según la PAPP-A y el peso fetal al nacimiento.

IV. ANÁLISIS MULTIVARIANTE

ÍNDICE DE VASCULARIZACIÓN:

Las pacientes con PAPP-A baja ($<0,5$ MoMc) tienen en promedio un índice de vascularización 2,23 unidades porcentuales menor que pacientes con PAPP-A normal, a lo largo del tiempo de seguimiento. Esta disminución es estadísticamente significativa ($p=0,002$) (tabla 60).

El valor predicho del índice de vascularización de pacientes con PAPP-A normal en primer trimestre es de 8,60, mientras que en pacientes con PAPP-A baja es de 6,38.

El valor predicho del índice de vascularización de pacientes con PAPP-A normal en segundo trimestre es de 9,57, mientras que en pacientes con PAPP-A baja es de 7,34.

El valor predicho del índice de vascularización de pacientes con PAPP-A normal en tercer trimestre es de 10,16, mientras que en pacientes con PAPP-A baja es de 7,93.

ÍNDICE DE VASCULARIZACIÓN	Coeficiente	Intervalo de confianza 95%		Valor de la p
PAPP-A	-2,23	-3,67	-0,79	0,002

Tabla 60. Índice de vascularización APD-3D ajustado por tiempo.

PAPP-A		PAPP-A normal	PAPP-A baja
VI medio (IC 95%)	1 trimestre	8,60 (7,48-9,72)	6,38 (4,87-7,88)
	2 trimestre	9,57 (8,4-10,73)	7,34 (5,81-8,87)
	3 trimestre	10,16 (8,99-11,32)	7,93 (6,39-9,47)

Tabla 61. Índice de vascularización APD-3D en función de la PAPP-A y del trimestre de gestación.

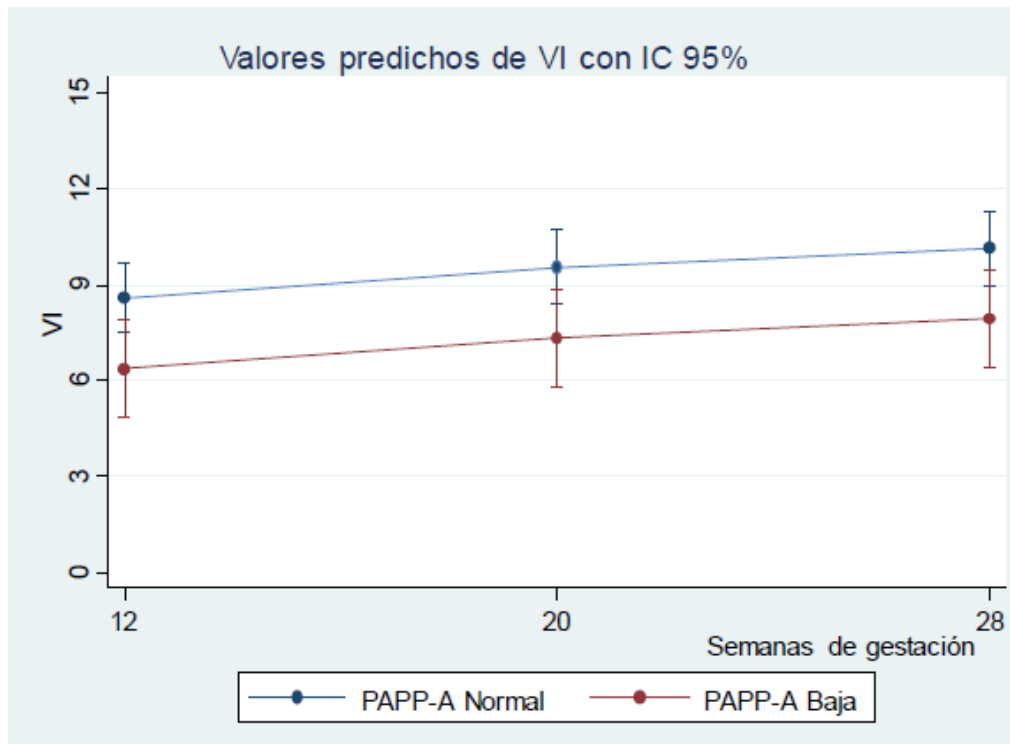


Gráfico 56. Índice de vascularización APD-3D a lo largo de la gestación.

ÍNDICE DE FLUJO

Las pacientes con PAPP-A baja ($<0,5$ MoMc) tienen en promedio un índice de vascularización 2,90 unidades porcentuales menor que pacientes con PAPP-A normal, a lo largo del tiempo de seguimiento. Esta disminución es estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (tabla 62).

El valor predicho del índice de flujo de pacientes con PAPP-A normal en primer trimestre es de 40,09, mientras que en pacientes con PAPP-A baja es de 37,19.

El valor predicho del índice de flujo de pacientes con PAPP-A normal en segundo trimestre es de 39,51, mientras que en pacientes con PAPP-A baja es de 36,61.

El valor predicho del índice de flujo de pacientes con PAPP-A normal en tercer trimestre es de 39,39, mientras que en pacientes con PAPP-A baja es de 36,49.

ÍNDICE DE VASCULARIZACIÓN	Coficiente	Intervalo de confianza 95%		Valor de la p
PAPP-A	-2,90	-4,35	-1,45	<0,001

Tabla 62. Índice de flujo APD-3D ajustado por tiempo.

PAPP-A		PAPP-A normal	PAPP-A baja
FI medio (IC 95%)	1 trimestre	40,09 (38,96-41,22)	37,19 (35,67-38,71)
	2 trimestre	39,51 (38,33-40,69)	36,61 (35,06-38,16)
	3 trimestre	39,39 (38,22-40,57)	36,49 (34,93-38,04)

Tabla 63. Índice de flujo APD-3D en función de la PAPP-A y del trimestre de gestación.

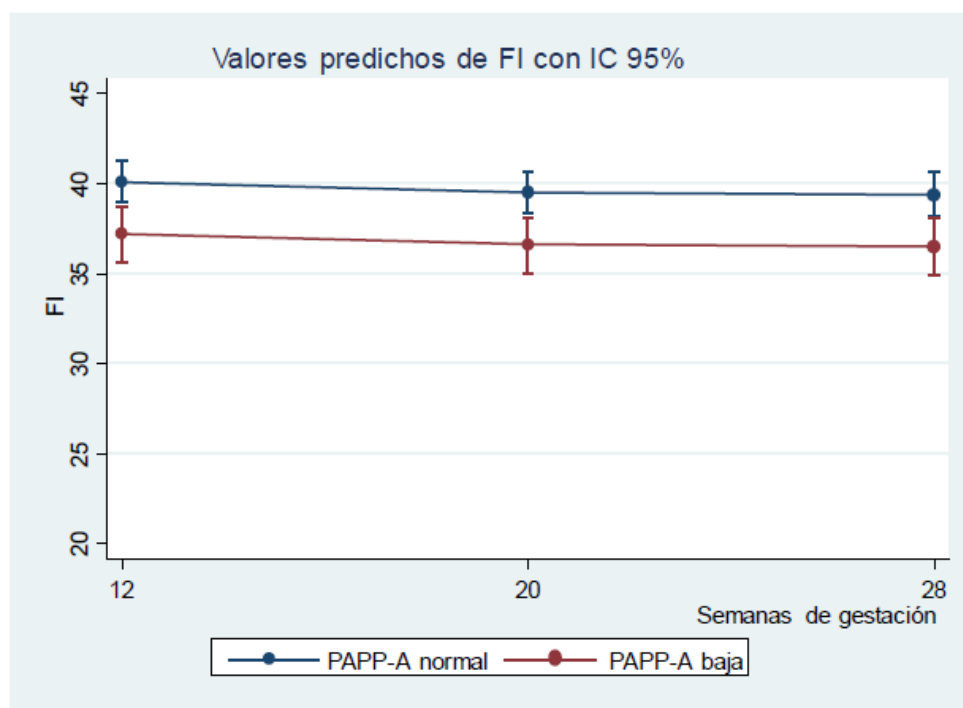


Gráfico 57. Índice de flujo APD-3D a lo largo de la gestación.

ÍNDICE DE VASCULARIZACIÓN-FLUJO

Las pacientes con PAPP-A baja ($<0,5$ MoMc) tienen en promedio un índice de vascularización 1,15 unidades porcentuales menor que pacientes con PAPP-A normal, a lo largo del tiempo de seguimiento. Esta disminución es estadísticamente significativa ($p=0,002$) (tabla 64).

El valor predicho del índice de vascularización-flujo de pacientes con PAPP-A normal en primer trimestre es de 3,66, mientras que en pacientes con PAPP-A baja es de 2,50.

El valor predicho del índice de vascularización-flujo de pacientes con PAPP-A normal en segundo trimestre es de 4,28, mientras que en pacientes con PAPP-A baja es de 3,13.

El valor predicho del índice de vascularización-flujo de pacientes con PAPP-A normal en tercer trimestre es de 4,35, mientras que en pacientes con PAPP-A baja es de 3,19.

ÍNDICE DE VASCULARIZACIÓN	Coeficiente	Intervalo de confianza 95%		Valor de la p
PAPP-A	-1,15	-1,89	-0,42	0,002

Tabla 64. Índice de vascularización-flujo APD-3D ajustado por tiempo.

PAPP-A		PAPP-A normal	PAPP-A baja
VFI medio (IC 95%)	1 trimestre	3,66 (3,09-4,23)	2,50 (1,73-3,27)
	2 trimestre	4,28 (3,69-4,88)	3,13 (2,35-3,91)
	3 trimestre	4,35 (3,75-4,94)	3,19 (2,41-3,98)

Tabla 65. Índice de vascularización-flujo APD-3D en función de la PAPP-A y del trimestre de gestación.

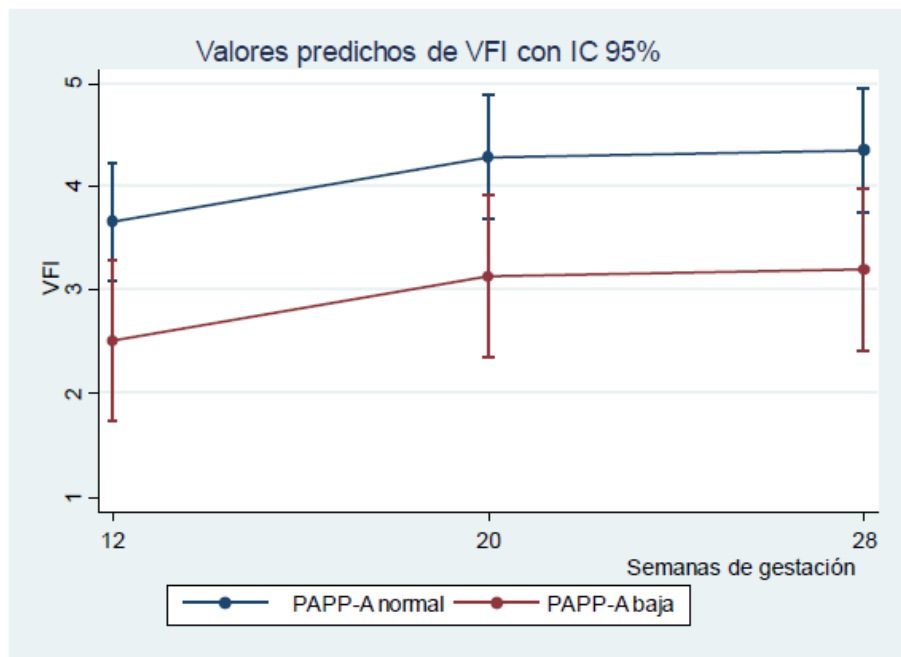


Gráfico 58. Índice de vascularización APD-3D a lo largo de la gestación.

DISCUSIÓN

La enfermedad isquémica placentaria es un factor etiológico muy importante en las principales complicaciones gestacionales, como son la preeclampsia (PE) y el retraso en el crecimiento intrauterino (RCIU). Estas complicaciones son responsables de un 30% de morbi-mortalidad materna y fetal y afectan a un 4-7% de los embarazos [32, 33].

Diversos métodos han intentado predecir las complicaciones gestacionales relacionadas con la insuficiencia placentaria, como el índice de pulsatilidad de las arterias uterinas y numerosos marcadores bioquímicos. Entre ellos, desde nuestro punto de vista es especialmente interesante la PAPP-A, una hormona derivada del sincitiotrofoblasto, que estimula la función de mitogénesis de los factores de crecimiento similares a la insulina, los cuales juegan un papel en la regulación del crecimiento fetal; además de realizar un control autocrino y paracrino de la invasión de la decidua por el trofoblasto [10, 45, 84, 85]. Esta hormona es un marcador bioquímico bien establecido y eficaz para el cribado de las trisomías 21, 18 y 13 en combinación con otros parámetros, por lo que suele ser determinada durante el primer trimestre de la gestación en todas las pacientes [27].

El seguimiento gestacional precisa de un control ecográfico estricto en todos los protocolos. Podemos aprovechar estos controles ecográficos para predecir situaciones de riesgo como ya se ha hecho en otras situaciones, como la realización de la cervicometría en la ecografía de segundo trimestre de gestación para predecir el riesgo de parto prematuro. La aparición de la ecografía tridimensional ha abierto múltiples expectativas en el campo de la ginecología y la obstetricia. Los avances en ecografía tridimensional nos permiten valorar la vascularización placentaria mediante APD-3D.

El objetivo principal del presente estudio era valorar si las gestaciones con PAPP-A baja se asociaban con una disminución en los índices de vascularización APD-3D. La técnica de la ecografía tridimensional es una técnica novedosa y hasta la fecha no validada para el cribado de una insuficiencia placentaria y por lo tanto para predecir las complicaciones que esta provocaría.

REPRODUCIBILIDAD DE LA ECOGRAFÍA 3D y DE LOS ÍNDICES APD-3D

Lo primero que nos planteamos es la reproducibilidad de la técnica. Diversos artículos han validado la reproducibilidad de la ecografía 3D y APD-3D en el ámbito de la Ginecología y de la Obstetricia.

Respecto al tema que nos ocupa, la ecografía 3D y APD-3D de la placenta, muchos autores avalan la reproducibilidad de esta técnica, tanto para el volumen placentario 3D, como para los índices vasculares APD-3D, aunque hay resultados dispares. Entre los artículos que analizan dicha reproducibilidad podemos encontrar autores que calculan los datos en todo el volumen placentario durante el primer trimestre, como Bujold en 2009 [14] o Huster en 2010 [15], o durante el segundo trimestre, como Jones en 2011 [16]. Este último autor analiza la vascularización placentaria en las semanas 12, 16 y 20 de gestación y concluye que las medidas, aunque son reproducibles en todos los grupos, son más fiables en etapas precoces de la gestación, dado que en la semana 20 hay un sesgo estadístico persistente entre los observadores, por tanto los resultados pueden ser medidos de forma fiable con esta técnica hasta las 18 semanas. Es lógico pensar que, el APD-3D no se puede explorar en todo el árbol vascular placentario excepto en el primer trimestre de gestación, dado el tamaño de la placenta posteriormente. Para resolver este problema, Mercé et al desarrollaron un método llamado “biopsia vascular placentaria” [8]. Esta técnica incluye la adquisición de la imagen tridimensional a través del VOCAL usando el modo esfera para definir la región de interés en la placenta y el cálculo automático a través de los índices vasculares mediante el uso del Power Doppler con la función del histograma. Mercé et al demostraron en 2004 la reproducibilidad de esta técnica para los índices vasculares [8] en gestantes de 14 a 40 semanas. Noguchi et al en 2009 [17] también obtienen buenos resultados en el análisis de la reproducibilidad de los índices vasculares utilizando la biopsia placentaria, siendo en este caso múltiple (9-12 biopsias de cada placenta). Lai et al en 2010 [18] analizaron la vascularización placentaria en gestantes de 26 a 34 semanas mediante la técnica de la biopsia placentaria y obtuvieron unos resultados de reproducibilidad, tanto intra como interobservador, muy pobres para todos los parámetros, especialmente para el FI. Jones et al en 2011

[19] analizan la fiabilidad de la medición de la vascularización placentaria comparando dos técnicas de biopsia placentaria (toma de 5 esferas placentarias en la zona basal y 5 en la zona coriónica de forma aleatoria; y colocación sistemática de múltiples esferas aleatorias similar a la técnica utilizada en estereología) con el análisis de la placenta completa en gestantes en el segundo trimestre de gestación concluyendo que, en general, los resultados son bastante pobres y poco fiables en las diferentes técnicas, aunque la medición de toda la placenta es la técnica más fiable. Guimaraes et al en 2011 [20] analizan la reproducibilidad intra e interobservador, a partir de biopsias placentarias únicas en gestantes entre las semanas 26 y 35, concluyendo que los resultados son reproducibles, sobre todo el FI. En 2012 Martins et al [21] analizan los índices de vascularización placentaria medidos por ecografía tridimensional en pacientes de 24 a 40 semanas mediante 4 métodos diferentes de biopsia placentaria (muestra aleatoria de la placa basal a la coriónica, muestra aleatoria de 2 cm³ de volumen, muestra directa de la región que capta más Doppler color de la placa basal a la coriónica, muestra directa de 2 cm³ de volumen en la zona con más captación de Doppler color); concluyen que los valores más altos de ICC fueron observados al analizar la biopsia placentaria de forma directa de la zona de más vascularización de la placa basal a la coriónica, aunque la reproducibilidad intra e interobservador de los índices vasculares en su estudio es pobre-moderada. Morel et al en 2011 [22] estudian a 38 pacientes con embarazos normales entre 15 y 39 semanas de gestación y concluyen que la cuantificación tridimensional de los parámetros vasculares de la placenta y el miometrio son factibles con una elevada reproducibilidad intra e interobservador. Larsen et al en 2015 [23] evalúan la reproducibilidad del volumen placentario en 21 gestantes de 11 a 14 semanas mediante el programa VOCAL, comparando entre los cuatro ángulos predefinidos para realizar la técnica (30º, 15º, 9º, 6º); concluyendo que las diferencias entre los cuatro ángulos no son estadísticamente significativas, aunque se observó una tendencia hacia un menor coeficiente de variación con el ángulo menor.

Para analizar la reproducibilidad de técnicas ecográficas en Obstetricia y Ginecología es importante tener en cuenta el método utilizado para interpretar los resultados de forma correcta. La fiabilidad ("Reliability") es el ratio de variabilidad entre sujetos u objetos del total de la variabilidad de toda la medición de la muestra. Por ello, la fiabilidad es la capacidad de medir la diferencia entre sujetos u objetos [98]. Ésta puede ser medida mediante el Kappa para variables cualitativas, cuantificando el acuerdo entre los observadores, o mediante el coeficiente de correlación intraclase (ICC) o el coeficiente de correlación de concordancia (CCC) para variables cuantitativas, que estiman la cantidad total de varianza que podrían ser atribuidas a la verdadera varianza entre las capturas siendo 0 la ausencia de concordancia y 1 la fiabilidad absoluta. Es un error habitual utilizar la p de Pearson ya que mide la intensidad de asociación lineal entre dos variables pero no proporciona información sobre el grado de acuerdo observado. En la práctica clínica valores de ICC > 0,60 o 0,80 son frecuentemente usados como el mínimo estándar de coeficientes de fiabilidad. Sin embargo, este umbral sólo es válido para fines de investigación y valores de ICC > 0,90 o 0,95 son los que se deben emplear en la práctica clínica [98, 99, 100].

En la siguiente tabla (Tabla 66) visualizamos un resumen de los artículos antes descritos, que han evaluado la reproducibilidad del volumen placentario, medido por ecografía 3D, y de la vascularización placentaria APD-3D, añadiendo al final los resultados de nuestro estudio.

Volumen y vascularización angio-Power Doppler tridimensional de la placenta en relación con la PAPP-A.

Estudio	N	Semanas gestación	Volumen placentario		VI		FI		VFI		Muestra
			ICC intra	ICC inter	ICC intra	ICC inter	ICC intra	ICC inter	ICC intra	ICC inter	
Mercé (2004) ⁸	30	14-40	0,98		0,88		0,88		0,89		Biopsia placentaria única
Noguchi (2009) ¹⁷	32	12-40			0,94	0,87	0,96	0,95	0,94	0,89	Biopsias placentarias múltiples (9-12)
Bujold (2009) ¹⁴	35	11-14	0,98	0,95	0,85-0,95						Toda la placenta
Huster (2010) ¹⁵	30	11-14	0,84-0,95	0,88	0,88-0,9	0,8	0,92-0,94	0,85	0,80-0,88	0,72	Toda la placenta
Jones (2011) ¹⁹	20	18-21	0,98		0,98		0,89		0,98		Toda la placenta. Situada en cara anterior.
Jones (2011) ¹⁹	20	18-21	0,96		0,97		0,94		0,96		Toda la placenta. Situada en cara posterior.
Jones (2011) ¹⁹	20	18-21			0,36		0,57		0,27		Zona coriónica
					0,66		0,62		0,63		Zona basal
Jones (2011) ¹⁹	20	18-21			0,65		0,67		0,65		Zona coriónica
					0,81		0,80		0,8		Zona basal
Jones (2011) ¹⁹	40	18-21			0,51		0,66		0,5		Zona coriónica
					0,558		0,58		0,58		Zona basal
Jones (2011) ¹⁶	20	12	0,90-0,98	0,59	0,97-0,98	0,91	0,82-0,98	0,61	0,97-0,98	0,90	Toda placenta
Jones (2011) ¹⁶	20	16	0,96-0,98	0,89	0,97-0,99	0,92	0,92-0,96	0,75	0,97-0,99	0,91	Toda placenta
Jones (2011) ¹⁶	20	20	0,97-0,99	0,95	0,98-0,99	0,95	0,95-0,97	0,9	0,98-0,99	0,94	Toda placenta
Lai (2010) ¹⁸	20	26-34			0,24-0,57	0,38-0,92	0,33-0,78	0,4-0,85	0,12-0,48	0,10-0,92	Biopsia placentaria única
Guimaraes(2011) ²⁰	30	26-35			0,92	0,75	0,99	0,98	0,90	0,86	Biopsia placentaria única
Morel (2011) ²²	38	15-39			0,98	0,93	0,97	0,96	0,98	0,96	Toda placenta
Martins (2012) ²¹	95	24-40			0,55	0,45	0,50	0,35	0,50	0,38	Muestra aleatoria de la placa basal a la coriónica
Martins (2012) ²¹	95	24-40			0,45	0,30	0,37	0,39	0,43	0,23	Muestra aleatoria de 2 cm ³
Martins (2012) ²¹	95	24-40			0,66	0,43	0,54	0,48	0,63	0,43	Muestra directa de la región que capta más Doppler color de la placa basal a la coriónica
Martins (2012) ²¹	95	24-40			0,51	0,40	0,47	0,28	0,50	0,39	Muestra directa de 2 cm ³ de volumen en la zona con más captación de Doppler color
Larsen (2015) ²³	21	11-14	0,91-0,98	0,81							Toda la placenta, con el ángulo de rotación de 6º.
Cabezas (2016) ⁹⁶	69	11-14	0,97	0,71	0,98	0,96	0,93	0,89	0,97	0,95	Toda la placenta
Cabezas	70	20	0,96	0,95	0,98	0,89	0,91	0,89	0,98	0,91	Esfera placentaria única
Cabezas	70	28	0,93	0,90	0,97	0,90	0,90	0,86	,96	0,88	Esfera placentaria única.

Tabla 66. Resultados de estudios previos en la reproducibilidad intra e interobservador del volumen placentario 3D y los índices de vascularización APD-3D.

En nuestro estudio analizamos la reproducibilidad en el primer trimestre (semana 12 de gestación), en el segundo trimestre (semana 20) y en el tercer trimestre (semana 28) de forma independiente, tanto intra como interobservador. Queremos resaltar que los resultados que se comparan de diferentes observadores para analizar la reproducibilidad, son de investigadores con diferentes años de experiencia en el campo de la ecografía, por lo que creemos que los resultados son de mayor validez.

Los resultados de la reproducibilidad del primer trimestre de nuestro estudio fueron publicados en la revista *“European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology”* [96]. Respecto a la reproducibilidad de la técnica en el primer trimestre de la gestación observamos que tanto el volumen placentario medido por ecografía 3D como el cociente placentario (derivado del anterior) tiene un ICC intraobservador muy bueno ($> 0,90$), sin embargo el ICC interobservador es menor (0,71 para el PV y 0,67 para el PQ). Estos resultados podrían deberse a que la realización del volumen placentario 3D a través del VOCAL está hecha en modo manual, y por tanto, pueden existir discrepancias al dibujar los contornos de los bordes placentarios entre los diferentes observadores. Respecto a los índices placentarios (VI, FI, VFI) tanto el ICC intra como interobservador, es $> 0,90$ (exc el FI interobservador que es de 0,89), lo cual demuestra un buen grado de acuerdo intra e interobservador y nos valida la reproducibilidad de la técnica. Tras realizar las capturas placentarias y ver la vascularización APD-3D durante el estudio creemos que la mayoría de la vascularización placentaria aparece en la zona central de la placenta, y es por ello que aunque el resultado de la reproducibilidad en el volumen placentario 3D total y el cociente placentario sea peor en el análisis interobservador, los resultados en los índices vasculares APD-3D son muy buenos. Por esta razón, creemos que sería posible analizar una biopsia placentaria, como ya han descrito otros autores, en la zona central de la placenta para estimar la vascularización APD-3D de esta, principalmente en etapas posteriores de la gestación en las que es imposible visualizar la totalidad de la placenta.

Posteriormente, tras la publicación del artículo el Dr. Sabour publicó una carta al editor en la revista *“European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology”* [101] en la que expresaba que la fiabilidad (repetibilidad o reproducibilidad) estaba siendo evaluada por diferentes pruebas estadísticas que incluyen coeficiente de correlación intraclase (Pearson r) que es uno de los errores comunes al realizar este tipo de análisis. Como respondimos en dicha revista [102], estamos de acuerdo en que tal vez sería mejor usar un coeficiente de correlación de concordancia para evaluar la fiabilidad (CCC), ya que el coeficiente de correlación intraclase (ICC) sólo es válido cuando existe normalidad de la distribución y homogeneidad de las varianzas (y esto no siempre está claro). Sin embargo, la mayoría de los estudios sobre la reproducibilidad de las mediciones ecográficas utilizan el ICC. Por otra parte, en nuestro artículo describimos que el coeficiente de correlación se define como la correlación entre dos mediciones. Tal vez esto no está correctamente expresado, y sería mejor decir que la variabilidad intra e interobservador se evaluó mediante el cálculo del coeficiente de correlación intraclase (intra-CC) y el coeficiente de correlación interclase (inter-CC). Los coeficientes de correlación intraclase (ICC) estiman la cantidad de varianza total que podría atribuirse a la 'verdadera' variación entre los sujetos, mientras que la diferencia entre 1 y el ICC es la proporción de la varianza total que se puede atribuir a errores. El ICC intraobservador (Intra-CC) estima la correlación general entre todos los posibles pares dentro de la materia tomada por el mismo observador; y el ICC interobservador (inter-CC) estima la correlación global para las observaciones por diferentes observadores. En nuestro análisis no hemos utilizado la p Pearson, sino el ICC. Por último, es cierto que las imágenes de ultrasonido fueron realizadas por el mismo ecografista y esto puede sobreestimar la reproducibilidad de un método respecto a lo observado en la práctica clínica habitual, pero creemos que la realización de una ecografía sobre la placenta es un método simple y estandarizado para un ecografista experimentado. El análisis posterior mediante el programa VOCAL, fue cegado para cada observador.

El siguiente paso fue analizar la reproducibilidad en el segundo y en el tercer trimestre. La razón de utilizar la biopsia placentaria en estos trimestres fue, como hemos dicho anteriormente, que analizar toda la placenta nos resultó complicado por conflictos de espacio, y que al analizar la reproducibilidad del primer trimestre nos pareció que modificaciones entre los volúmenes en los distintos observadores no modificaban sustancialmente los índices de vascularización, ya que la mayoría de los vasos se localizan en la zona central de la placenta. Además es una técnica utilizada y validada por otros autores [8, 18, 20]. Los resultados para el ICC intra e interobservador fueron todos $> 0,90$ y $> 0,85$, respectivamente. En este caso, decidimos realizar también el CCC, dada la crítica expuesta en el párrafo anterior a los resultados de la reproducibilidad del primer trimestre. Estos resultados fueron algo menores, pero todos ellos $> 0,70$, que como hemos dicho antes cumplen el mínimo estándar de coeficientes de fiabilidad, aunque son coeficientes bajos para emplear en la práctica clínica.

En el gráfico Bland and Altman podemos observar como en el primer trimestre como la mayoría de los puntos (media de las diferencias) se encuentran dentro de los límites de acuerdo, tanto para los valores intraobservador como para los valores interobservador. En el segundo trimestre también encontramos la mayoría de los valores dentro de los límites de acuerdo, observando una tendencia de mayor dispersión a mayor volumen placentario 3D y a índice de vascularización ADP-3D, principalmente en el VI y en el VFI. En el tercer trimestre encontramos mayor dispersión en las medidas, aunque la mayoría se encuentran dentro de los límites de acuerdo; y también encontramos una tendencia a mayor dispersión con mayor índice de vascularización como en el caso anterior. Por ello parece que lo que los valores menores tienen más grado de acuerdo, ya que las diferencias entre ambas medidas se acercan más al 0.

ELECCIÓN DEL PUNTO DE CORTE DE LA PAPP-A

Los diferentes estudios que analizan la relación de la PAPP-A con el desarrollo de complicaciones gestacionales utilizan diferentes puntos de corte, como vemos en la tabla 67. Algunos estudios optan por el percentil 5, otros por el percentil 10, y otros establecen los límites según el valor de los MoMc sin expresar a que percentil corresponden, estableciendo los límites en 0,5 ó 0,25. En nuestro estudio decimos utilizar el percentil de 10 que correspondía a un valor de MoMc de 0,51.

CARACTERÍSTICAS DE LAS PACIENTES

En el análisis univariante vemos como las características de las pacientes (edad, gestaciones previas, tipo de embarazo, IMC, hábito tabáquico y raza) son equiparables entre los dos grupos de estudio (no hay diferencias estadísticamente significativas). Esto era predecible, dado que los grupos de estudio se clasifican en base a la PAPP-A en MoM corregidos, y en esta corrección influyen la edad, el tipo de gestación, el peso (componente del IMC), el hábito tabáquico y la raza.

La señal Doppler de potencia puede cambiar de acuerdo con la profundidad del tejido, lo que representa un potencial fallo en la validez de los índices Doppler APD-3D. Sin embargo, este efecto parece poco probable que haya influido en nuestros resultados porque el índice de masa corporal de los pacientes incluidos fue similar entre los grupos.

ARTERIAS UTERINAS

Las arterias uterinas son un predictor de insuficiencia placentaria. Clásicamente el Doppler de las arterias se ha realizado en el segundo trimestre de la gestación, aunque cada vez es mayor el interés a realizarlas en el primer trimestre para poder así predecir de forma más temprana las complicaciones y poder realizar una intervención de modo profiláctico. Está clara la utilidad de la realización del IP de las arterias

uterinas en los casos de fetos pequeños, dado que un IP > percentil 95 puede cambiarnos el estadio del feto CIR. Sin embargo la realización para predecir estas complicaciones relacionadas con la insuficiencia placentaria no está tan clara, ya que las tasas de detección son bajas.

En nuestro estudio solamente tuvimos 6 casos de uterinas patológicas en el primer trimestre (2,8%) y 6 casos de uterinas patológicas en el segundo trimestre (2,8%). De ellos en el primer trimestre 2 casos correspondían con PAPP-A normales y 4 casos con PAPP-A bajas; y en el segundo trimestre 3 casos correspondían con PAPP-A normales y 3 casos con PAPP-A baja. Solamente 1 de los casos fue patológico en el primer y en el segundo trimestre, y correspondía con una PAPP-A normal. Los resultados de nuestro estudio indican que hay diferencias estadísticamente significativas entre los IP de las arterias uterinas de forma cuantitativa entre ambos grupos, tanto en el primer trimestre como en el segundo trimestre. En cambio, si agrupamos los IP de arterias uterinas en normales y patológicos en función de la edad gestacional los resultados nos indican que el número de pacientes con uterinas patológicas es mayor en el grupo de PAPP-A baja de forma estadísticamente significativa en el primer trimestre de gestación, mientras que no se pueden demostrar diferencias estadísticamente significativas en el segundo trimestre.

Creemos que estos resultados no se pueden interpretar con validez, dado el número escaso de pacientes con uterinas patológicas.

GROSOR PLACENTARIO 2D

El grosor placentario es la medida bidimensional que podemos obtener de la placenta. Como observamos en los resultados, el grosor placentario, tanto en la semana 20 como en la semana 28, no es diferente de forma estadísticamente significativa entre las PAPP-A normales y las PAPP-A bajas.

VOLUMEN PLACENTARIO 3D

Como hemos mencionado anteriormente, en nuestro estudio evaluamos el valor del volumen placentario tridimensional total en el primer trimestre, pero en el segundo y en el tercer trimestre por dificultades técnicas solamente evaluamos una esfera placentaria tridimensional, cuyos límites se encontraban en la placa basal y en la placa corial.

Diversos autores han estudiado el volumen placentario tridimensional del primer trimestre. De Paula et al en 2008 [57] realizaron un estudio del volumen placentario medido por ecografía tridimensional en gestantes normales entre las semanas 12 y 40 de gestación, realizando normogramas de los volúmenes placentarios según las semanas de gestación. La media de volumen va de 83 cm³ a las 12 semanas hasta 427,7 cm³ a las 40 semanas. Esto puede permitir diferenciar un grupo de gestantes con alto riesgo de insuficiencia placentaria, y por tanto con mayor riesgo de desarrollar PE y RCIU. Los resultados de este estudio muestran como el volumen placentario varía según el tamaño del embrión, aumentando el volumen placentario 3D a medida que aumenta la edad gestacional. La principal limitación de este método es la sombra fetal en la captura placentaria y el limitado ángulo de barrido en la exploración, dado que recogen datos en todas las edades gestacionales. Rizzo et al en 2009 [37] mostraron como los volúmenes placentarios se redujeron en los embarazos con niveles bajos de PAPP-A, lo que sugiere que estos pacientes se caracterizan por placentas más pequeñas en el primer trimestre. En nuestro estudio el **volumen placentario 3D medio en el primer trimestre es de 64,38 ± 29,02 ml**. En las **PAPP-A normales** el volumen placentario 3D medio en el primer trimestre es de **68,33 ± 30,27 ml** y en las **PAPP-A bajas de 52,81 ± 21,31 ml**. Estos resultados nos muestran que hay diferencias estadísticamente significativas entre el volumen placentario 3D en el primer trimestre entre las PAPP-A normales y las PAPP-A bajas. Si comparamos nuestros datos con los normogramas del estudio de De Paula [57] en los cuales el percentil 50 para la semana 12 es un volumen de 83 ml, el volumen placentario 3D medio en el primer trimestre de las PAPP-A normales se encuentra en un percentil 10-50, mientras que en las PAPP-A bajas el volumen placentario medio 3D se encuentra

por debajo del percentil 10. Aunque en general nuestros volumen placentarios medios 3D en el primer trimestre tienden a ser menores que los establecidos por De Paula [57], son similares a los publicados por otros autores como Yigiter [10], Pala [59] o Burstein [103], los cuales describen un volumen placentario 3D medio en el primer trimestre de 65,01 ml, 77,04 ml y 67,5 ml, respectivamente.

Metzembauer et al en 2001 [58] describieron un parámetro que correlacionaba el CRL y el volumen placentario, llamado cociente placentario ($PQ = PV/CRL$); mediante el PQ se pueden comparar placentas de pacientes con diferente edad gestacional. Estos autores encontraron diferencias significativas entre el PQ y los niveles de PAPP-A. En nuestro estudio el **PQ medio fue de $0,97 \pm 0,43$** , similar al descrito en el estudio de Metzembauer [58] y en el de Yigiter [10]. En las **PAPP-A normales** el PQ medio fue de **$1,04 \pm 0,44$** , mientras que en las **PAPP-A bajas** fue de **$0,79 \pm 0,31$** . Estos resultados muestran diferencias estadísticamente significativas entre el PQ en las PAPP-A normales y en las PAPP-A bajas.

En el segundo y en el tercer trimestre analizamos el volumen 3D de la esfera placentaria. El **volumen 3D medio de la esfera placentaria en la semana 20 de gestación es de $7,99 \pm 7,68$ ml**, siendo el volumen 3D medio en las **PAPP-A normales** de **$8,23 \pm 7,44$ ml**, y en las **PAPP-A bajas** de **$7,30 \pm 8,37$ ml**. En la **semana 28 de gestación en volumen 3D medio de la esfera placentaria es de $13,85 \pm 14,03$ ml**, siendo de **$13,35 \pm 15,31$ ml en las PAPP-A normales** y de **$13,97 \pm 14,23$ ml en las PAPP-A bajas**. En ninguno de los dos trimestres hay diferencias significativas entre los volúmenes 3D de la esfera placentaria entre las PAPP-A normales y las PAPP-A bajas.

ÍNDICES DE VASCULARIZACIÓN APD-3D

Algunos autores describen como los índices de vascularización APD-3D mantienen una distribución constante a lo largo de la gestación, a pesar de un incremento en el volumen placentario, lo cual sugiere que la vascularización placentaria se incrementa proporcionalmente con el incremento del volumen del órgano, contribuyendo a mantener los índices de vascularización constantes a lo largo de toda la gestación [56]. Otros, en cambio describen como los índices vasculares APD-3D aumentan con la edad gestacional [17, 62, 63, 71].

En nuestro estudio los valores de los índices de vascularización APD-3D en el **primer trimestre** fueron para el **VI medio de $8,04 \pm 5,69 \%$** , para el **FI medio de $39,35 \pm 6,52 \%$** y para el **VFI medio de $3,36 \pm 2,83 \%$** . En el caso de las **PAPP-A normales** estos valores fueron de **$8,77 \pm 5,84 \%$ para el VI**, de **$40,12 \pm 6,37 \%$ para el FI**, y de **$3,73 \pm 2,98 \%$ para el VFI**. En el caso de las **PAPP-A bajas** estos valores fueron de **$5,88 \pm 4,67 \%$ para el VI**, de **$37,10 \pm 6,49 \%$ para el FI**, y de **$2,29 \pm 2,03 \%$ para el VFI**. Si comparamos con las tablas de normalidad descritas por Noguchi para la semana 12 de gestación [17], todos nuestros índices son algo superiores a sus valores de referencia (VI medio 4,45%, FI medio 30,78%, VFI medio 1,50%); en cambio, si comparamos con los resultados encontrados por Yigiter [10] podemos encontrar valores algo más concordantes (VI medio 4,09%, FI medio 41,08%, VFI medio 1,99%). En nuestro estudio para los tres índices de vascularización en el primer trimestre se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las PAPP-A normales y las PAPP-A bajas, siendo los tres índices de vascularización en el primer trimestre menores en las pacientes con PAPP-A baja. Estos resultados son concordantes a los publicados por Rizzo en 2009 [37].

En nuestro estudio los valores de los índices de vascularización APD-3D en el **segundo trimestre** fueron para el **VI medio de $8,98 \pm 9,52 \%$** , para el **FI medio de $38,75 \pm 9,85 \%$** y para el **VFI medio de $3,98 \pm 5,20 \%$** . En el caso de las **PAPP-A normales** estos valores fueron de **$10,05 \pm 10,24 \%$ para el VI**, de **$39,68 \pm 9,85 \%$ para el FI**, y de **$4,49 \pm 5,68 \%$ para el VFI**. En el caso de las **PAPP-A bajas** estos valores fueron de **$5,97 \pm 6,26 \%$ para el VI**, de **$36,13 \pm 9,48 \%$ para el FI**, y de **$2,54 \pm 3,12 \%$ para el VFI**.

Si comparamos con las tablas de normalidad descritas por Noguchi para la semana 20 de gestación [17], todos nuestros índices son algo superiores a sus valores de referencia (VI medio 5,84%, FI medio 31,81%, VFI medio 2,06%); en cambio, si comparamos con los resultados encontrados por Zalud [62] encontramos que nuestros índices de vascularización medio son algo menores (VI medio 13,12%, FI medio 39,89%, VFI medio 5,42%). En nuestro estudio para los tres índices de vascularización en el segundo trimestre se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre las PAPP-A normales y las PAPP-A bajas, siendo los tres índices de vascularización en el segundo trimestre menores en las pacientes con PAPP-A baja.

En nuestro estudio los valores de los índices de vascularización en el **tercer trimestre** fueron para el **VI medio de $9,59 \pm 8,53$ %**, para el **FI medio de $38,65 \pm 7,82$ %** y para el **VFI medio de $4,05 \pm 4,03$ %**. En el caso de las **PAPP-A normales** estos valores fueron de **$9,49 \pm 8,34$ % para el VI**, de **$39,19 \pm 7,03$ % para el FI**, y de **$4,06 \pm 4,06$ % para el VFI**. En el caso de las **PAPP-A bajas** estos valores fueron de **$9,86 \pm 9,13$ % para el VI**, de **$37,07 \pm 9,67$ % para el FI**, y de **$4,02 \pm 3,98$ % para el VFI**. Si comparamos con las tablas de normalidad descritas por Noguchi para la semana 28 de gestación [17], todos nuestros índices son algo superiores a sus valores de referencia (VI medio 7,22%, FI medio 32,83%, VFI medio 2,61%). En nuestro estudio no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguno de los tres índices de vascularización en el tercer trimestre entre las pacientes con PAPP-A normal y las pacientes con PAPP-A baja.

LOCALIZACIÓN DE LA PLACENTA

Según algunos autores la posición placentaria no afecta a los índices vasculares APD-3D [56].

Nuestro estudio nos muestra que la dificultad para la realización de la ecografía APD-3D no varía en función de la localización de la placenta ni en el primer trimestre ni en el segundo trimestre, con una p de 0,897 y 0,059, respectivamente. En cambio, en el tercer trimestre la dificultad ecográfica varía en función de la localización de la placenta de forma significativa, con una p de 0,001, siendo más difíciles las capturas ecográficas 3D realizadas en placentas localizadas en la cara posterior. Desde nuestro punto de vista este hecho puede explicar por qué en el tercer trimestre los índices de vascularización APD-3D no son estadísticamente significativos entre las pacientes con PAPP-A normal y las pacientes con PAPP-A baja, ya que en el tercer trimestre los movimientos fetales y la sombra producida por los fetos dificultan la captura 3D placentaria, principalmente en las placentas en cara posterior.

COMPLICACIONES GESTACIONALES Y PESOS FETALES/NEONATALES

PAPP-A

Se ha demostrado que los niveles de PAPP-A baja en el primer trimestre se relacionan con complicaciones gestacionales como fetos pequeños para edad gestacional [37,84,86-92] y / o preeclampsia [27,84,86,90,91], aunque la sensibilidad de la PAPP-A utilizada como marcador único en el cribado de estas condiciones sigue siendo bajo (Tabla 67).

Artículo	N	PAPP-A	Sensibilidad (%)	VPP (%)	Odds ratio
PRE-ECLAMPSIA					
Ong 2000 ⁸⁶	5297	P<5 P<10	11,1 19,3	5,4 4,8	
Smith 2002 ⁹¹	8839	p<5			2,3
Yaron 2002 ⁹⁰	1622	≤ 0,5 MoM ≤0,25 MoM	22,2 14,8	2,5 8,9	1,7 6,09
Dugoff 2004 ⁸⁴	33395	P<5 P<10	7,85 12,96	3,46 2,95	1,54 1,34
RCIU p<5					
Ong 2000 ⁸⁶	5297	P<5 P<10	12,9 18,1	7,9 5,7	2,43
Smith 2002 ⁹¹	8839	p<5			2,9
Yaron 2002 ⁹⁰	1622	≤ 0,5 MoM ≤0,25 MoM	36,7 8,2	7,4 8,9	3,30 3,12
Dugoff 2004 ⁸⁴	33395	P<5 P<10	12,23 20,23	9,5 8,04	2,81 2,43
Spencer 2008 ⁸⁷	49801	P<5			3,21
RCIU p<10					
Ong 2000 ⁸⁶	5297	P<5 P<10	7,8 12,4	11,1 9,1	1,47
Tul 2003 ⁹²	1136	≤ 0,5 MoM	19,6	11,0	2,7
Dugoff 2004 ⁸⁴	33395	P<5 P<10	10,45 17,77	18,71 16,27	2,47 2,15
Krantz 2004 ⁸⁹	6276	P<5	9,7	14,1	2,7
Spencer 2008 ⁸⁷	49801	P<5			2,70

Tabla 67: Sensibilidad, valor predictivo positivo (PPV) y odds ratio de diferentes niveles de corte de PAPP-A en el primer trimestre para la predicción de preeclampsia y de fetos pequeños para edad gestacional.

Ong et al en 2000 [86] midieron los niveles de PAPP-A y bHCG en el primer trimestre de la gestación (11-14 semanas) en 5584 gestantes y compararon los embarazos de curso normal con los embarazos que cursaron con complicaciones gestacionales. El nivel de PAPP-A era menor de un percentil 10 en un 20% de las gestaciones que posteriormente desembocaron en aborto, hipertensión gestacional o restricción del crecimiento intrauterino, y en el 27% de las que desarrollaron diabetes gestacional.

Smith et al en 2002 [91] realizan un estudio multicéntrico de 8839 mujeres y demostraron una relación estadísticamente significativa entre los niveles de PAPP-A por debajo del percentil 5 y la restricción intrauterina restricción del crecimiento, el parto prematuro, la preeclampsia, y la muerte fetal.

Dugoff et al en 2004 [84] estudiaron la relación entre los niveles de PAPP-A y los resultados perinatales adversos y concluyeron que las pacientes con PAPP-A baja tenían más incidencia, de forma estadísticamente significativa, de pérdidas fetales en menores de 24 semanas de gestación, bajo peso al nacimiento, preeclampsia, hipertensión gestacional, parto pretérmino, muerte fetal, rotura prematura de membranas y abrupcio placentario. Aunque muchas de las asociaciones entre los niveles de PAPP-A y los resultados adversos son estadísticamente significativas, la sensibilidad y el valor predictivo positivo para los resultados individuales son relativamente bajos. Por lo tanto, el bajo nivel de PAPP-A de forma individual, aunque parece que está fuertemente asociado con un número de resultados obstétricos adversos, es un pobre predictor de estos resultados. Por ello, concluyen que serían necesarios análisis adicionales de los niveles de PAPP-A en combinación con otros marcadores para mejorar el valor predictivo positivo.

Rizzo et al en 2011 [31] estudiaron el número de capilares y el diámetro de dichos capilares en una muestra de biopsia corial en 12 pacientes con PAPP-A baja (<0,3 MoMc) y 11 pacientes control con PAPP-A normal (0,5-1,5 MoMc) y los relacionaron con el volumen placentario 3D y los índices de vascularización APD-3D

realizadas previamente a la biopsia corial. Encontraron que las pacientes con PAPP-A baja tenían menor número de capilares y menor diámetro de éstos de forma significativa y, los índices vasculares APD-3D se relacionaron significativamente con el número de capilares por vellosidad. Por tanto, concluyeron que los capilares de las vellosidades coriales obtenidos mediante biopsia corial en las gestantes con PAPP-A baja son menos y más pequeños que en los controles y, estas diferencias son más marcadas en los embarazos que desarrollan RCIU secundaria a insuficiencia placentaria. Se evidenció una relación directa entre el número de capilares y la vascularización placentaria medida por ecografía APD-3D, sugiriendo el rol de esta técnica en el primer trimestre en la identificación de pacientes con riesgo de RCIU.

Odibo et al en 2011 [30] concluyen en su estudio que la PAPP-A baja se relaciona con placentas morfológicamente anormales al nacimiento (respecto a los parámetros comentados anteriormente) y con resultados perinatales adversos, principalmente RCIU.

Yliniemi et al en 2015 [45] evaluaron la eficacia de los marcadores bioquímicos realizados en el primer trimestre junto con las características maternas para predecir la preeclampsia precoz. Los niveles de PAPP-A, fhCG β y PIGF fueron menores, mientras que los niveles de AFP y sTNFR1 fueron mayores en gestantes con preeclampsia de inicio precoz, en comparación con los controles. La combinación de todos los marcadores con las características maternas (edad, peso y estado de tabaquismo) detectó el 48% de las madres con preeclampsia precoz, con una tasa de falsos positivos de 10%. El valor predictivo de cada marcador por separado fue bajo.

En nuestro estudio la tasa de complicaciones gestacionales recogidas es muy baja, por lo que no creemos que pueda ser valorable, aunque como vemos en el gráfico 53 parece que la tendencia a las complicaciones gestacionales es mayor en las pacientes con PAPP-A baja. Dada la heterogeneidad del grupo denominado complicaciones gestacionales creemos que son necesarios estudios con un mayor tamaño muestral para poder profundizar en este tema. Lo que sí es valorable es lo referente al peso fetal. Podemos observar, tanto en los pesos fetales en semana 28 como en los pesos neonatales, que hay mayor porcentaje de fetos/neonatos con bajo peso en pacientes con PAPP-A baja de forma estadísticamente significativa.

ÍNDICES DE VASCULARIZACIÓN APD-3D

Los índices de vascularización se han relacionado con complicaciones gestacionales relacionadas con insuficiencia placentaria, como ya hemos mencionado:

- ***Retraso del crecimiento intrauterino (RCIU):***

La RCIU se acompaña con un deficiente desarrollo vascular placentario que afecta progresivamente al Doppler umbilical. Es posible que el estudio del flujo de sangre del árbol vascular a nivel intraplacentario pudiese proporcionar un diagnóstico previo al incremento de la resistencia en la arteria umbilical [8].

Se ha postulado que puede existir una correlación entre el peso y el tamaño de la placenta y del feto. Algunos estudios han evaluado el volumen placentario (PV) como un predictor de los fetos con RCIU. Otros estudios han utilizado algunas puntuaciones normalizadas, como el cociente placentario (PQ) [69]. Las mayores dificultades en la revisión de estos artículos es la definición de RCIU, que es diferente en cada uno de ellos. Farina et al en 2016 [70], realizan una revisión sistemática del volumen placentario en el primer trimestre para predecir fetos pequeños para edad gestacional y concluyen que el PV aún no ha sido completamente investigado, y que su posible uso como predictor de PEG/CIR está en estudio. Parece que el uso del PV en función del CRL (PQ) puede mejorar su capacidad predictiva.

Yu et al en 2003 [71] mostraron que los índices vasculares APD-3D (VI, FI y VFI) incrementaban con la edad gestacional. Teóricamente, cuanto mayor sea el suministro de sangre para el feto, mejor será el crecimiento fetal. Cuanto menor sea el suministro de sangre para el feto, más problemas de restricción en el crecimiento se producirán. En su estudio, muestran que los índices vasculares APD-3D placentarios se correlacionan con la biometría fetal (en gestantes de 20 a 40 semanas), lo cual implica que esta técnica se podría utilizar para evaluar el crecimiento fetal.

Diversos estudios han evaluado los índices vasculares APD-3D placentarios en los fetos con RCIU usando la técnica de la biopsia vascular descrita por Mercé [8,63], en la que se analizan muestras esféricas aisladas de la placenta. Estos estudios concluyeron que existe una disminución de los índices vasculares APD-3D placentarios en fetos con RCIU:

- Guiot et al en 2008 [49] comparan 15 gestaciones normales con 30 gestaciones con fetos con RCIU (circunferencia abdominal < percentil 10 o velocidad de crecimiento por debajo de un percentil 10 asociado con Doppler de la arteria uterina anormal), los cuales los separan en función del Doppler de la arteria umbilical (normal, alterado con diástole normal, alterado con diástole reversa o ausente). A las gestantes, entre la semana 23 y 37 de embarazo, se les realizó una ecografía tridimensional y se toman 5 muestras de “biopsia placentaria” para analizar los índices de vascularización. Concluyen que el VI y el VFI muestran alta variabilidad, según la biopsia placentaria, principalmente en fetos con RCIU, mientras que la variabilidad del FI es baja, por lo que es el índice más fiable. FI es menor de forma significativamente estadística solo en los fetos con diástole reversa o ausente en la arteria umbilical. VI y VFI son menores de forma estadísticamente significativa en los fetos con Doppler alterado.
- Noguchi et al en 2009 [17] comparan a 208 gestantes con fetos en percentil normal (PFE percentil 10-90), entre la semana 12 y 40, con 13 gestantes con RCIU (PFE <percentil 10), entre la semana 22 y 39 de gestación. Calculan los índices vasculares, a través de un valor promedio obtenido de 9-12 esferas en cada placenta. Concluyen que el VI, el FI y el VFI en embarazos con RCIU disminuyeron 61,5%, 7,7% y 46,2% durante el embarazo, respectivamente. Con respecto al tercer trimestre, los valores de VI, FI y VFI en los embarazos con RCIU fueron significativamente más bajos que los de embarazos normales. A

diferencia del estudio anterior, el FI fue el índice menos fiable en su estudio.

- Luria et al en 2012 [72] comparan 20 gestantes con peso fetal normal con 20 gestantes con RCIU (PFE < percentil 5), que se encuentran entre 25 y 38 semanas de gestación. Toman 6 biopsias placentarias de cada paciente. Los índices de vascularización APD-3D, en las muestras de la biopsia placentaria periférica, son menores de forma estadísticamente significativa en los fetos con RCIU. Concluyen que los índices vasculares placentarios APD-3D están más asociados con el compromiso vascular placentario que los índices bidimensionales.
- Molnár et al en 2015 [73] examinaron la vascularización placentaria mediante biopsia placentaria en 223 gestantes y analizaron la relación con el RCIU. Concluyeron que la vascularización placentaria APD-3D estaba disminuida en fetos con RCIU comparados con gestaciones de curso normal.

Otros estudios evaluaron el volumen placentario 3D y los índices vasculares APD-3D de la placenta en todo el volumen placentario 3D en los fetos con RCIU, y concluyeron que los fetos con RCIU tenían menor volumen placentario 3D y menores índices de vascularización APD-3D:

- Pomorski et al en 2012 [74] comparan 100 gestantes con fetos en percentil normal con 20 gestantes con RCIU (< percentil 10) que se encuentran entre las semanas 22 y 42. Realizan una evaluación de toda la placenta y concluyen que tanto el volumen placentario 3D, como el VI, el FI y el VFI son menores en los fetos con RCIU, siendo el VI y el VFI los mejores parámetros para discriminar la RCIU.

- Artunc et al en 2015 [75] compararon 60 pacientes con fetos en percentil normal con 48 pacientes con RCIU entre las semanas 24 y 40 de gestación y analizaron el volumen placentario 3D. Concluyeron que el volumen placentario 3D fue menor en las gestantes con RCIU.
- Abulé et al en 2016 [76] evalúan el volumen placentario 3D y los índices de vascularización APD-3D en fetos con RCIU severo (< percentil 3) y determinan la correlación con el Doppler bidimensional materno (IP arteria uterina) y fetal (IP arteria umbilical). Toman el volumen placentario en toda la placenta en 27 pacientes con RCIU severo. Concluyen que los embarazos con RCIU severa se asocian con reducción en el volumen placentario 3D y en los índices vasculares APD-3D, encontrando una correlación inversa entre el volumen placentario y la resistencia de la arteria uterina y entre los índices vasculares (VI y VFI) y el IP de la arteria uterina. No encuentran relación significativa entre los parámetros APD-3D y el IP de la arteria umbilical.

Farina et al en 2015 [77], realizaron una revisión de la literatura sobre los índices vasculares y la RCIU. Mostraron que existen diferencias significativas entre los fetos con RCIU y los controles, principalmente en los casos en los que evaluaban a las pacientes en el tercer trimestre. Concluyen que los índices vasculares obtenidos mediante Doppler 3D son menores en embarazos que posteriormente desarrollan RCIU, pero sin un poder discriminante en el primer trimestre.

En la tabla 68 vemos un resumen de los resultados de los estudios previos sobre la relación entre los índices vasculares y la RCIU.

En nuestro estudio al analizar el volumen placentario 3D y los índices de vascularización APD-3D en función de si el neonato tiene un peso adecuado para edad gestacional o un peso bajo para edad gestacional, el test U de Mann-Whitney de muestras independientes nos muestra que el volumen placentario 3D, el cociente placentario, el índice de vascularización y el índice de vascularización-flujo en el primer trimestre son diferentes entre los neonatos con peso adecuado para la edad gestacional y los neonatos con bajo peso con **una $p < 0,05$** para todos ellos. Sin embargo, el índice de flujo en el primer trimestre, el volumen 3D de las esferas placentarias en el segundo y en el tercer trimestre y los índices de flujo APD-3D en el segundo y en el tercer trimestre no son diferentes entre los neonatos con peso adecuado para la edad gestacional y con peso bajo, ya que la p no alcanza el nivel de significación estadística. Además realizamos un análisis estratificado de los datos de primer trimestre en función de la PAPP-A y del peso al nacimiento mostrando como las pacientes con PAPP-A baja y fetos con bajo peso al nacimiento tenían un volumen placentario y unos índices de vascularización placentarios APD-3D menores con significación estadística ($p 0,035$). Estos datos muestran como el volumen placentario 3D y los índices de vascularización APD-3D de la placenta en el primer trimestre (VI y VFI) podrían ser un nuevo marcador para predecir fetos con riesgo de desarrollar RCIU, aunque creemos que estos datos hay que interpretarlos con precaución por el escaso número de neonatos con bajo peso. Sería interesante hacer un estudio con un tamaño muestral mayor, que pudiera establecer unos puntos de corte para evaluar la vascularización placentaria APD-3D en el primer trimestre y el riesgo de bajo peso.

Artículo	Técnica ecográfica	Definición de RCIU	Semanas	N Control	N Casos	VI control	VI casos	p	FI control	FI casos	p	VFI control	VFI casos	p
Guiot, 2008 ⁴⁹	Biopsia placentaria (5 muestras)	CA < p10 ó Vel. Crecimiento < p10 + Doppler AU alterado	23-37	15	30	37,1	28,6	0,01	31,0	25,7	0,2	11,3	7,8	0,26
Noguchi 2009 ¹⁷	Biopsia placentaria (9-12 muestras)	PFE nacimiento < p10	12-40 (controles) 22-39 (casos)	208	13	8,00	2,12	<0,01	32,41	27,04	<0,01	2,71	0,69	<0,01
Luria 2012 ⁷²	Biopsias placentarias periféricas (3)	Peso neonatal < p5	25-38	20	20	16	9,4	0,04	38,7	33,9	0,03	6,5	3,8	0,03
Pomorski 2012 ⁷⁴	Toda la placenta	PFE < p10	22-42	100	20	13,7	5,75	<0,001	46,55	40,93	0,002	6	2,25	<0,001
Molnar 2015 ⁷³	Biopsia única		2-3 trimestre	171	52	10,1	3,7	<0,001	45,1	40	0,012	4,8	2,2	<0,001
Abulé 2016 ⁷⁶	Toda la placenta	PFE < p3	Media 31 semanas		27		8,42			35,5			2,77	

Tabla 68. Resultados de los estudios previos sobre la relación entre los índices vasculares APD-3D y la RCIU.

▪ ***Preeclampsia (PE):***

Los índices de vascularización placentaria APD-3D son menores en las pacientes con hipertensión gestacional como demuestran numerosos autores:

Costa et al en 2010 [78] estudiaron 20 pacientes con gestación normal y 17 pacientes que desarrollaron preeclampsia durante la gestación, con una edad gestacional entre la 20 y la 41 semana, tomando biopsias placentarias y analizando los índices de vascularización APD-3D, y concluyeron que todos los índices de vascularización APD-3D eran menores en las mujeres que desarrollaron preeclampsia.

Hafner et al en 2010 [66] observaron que la disminución de los índices vasculares APD-3D en las gestantes con PE, aparecía antes que las alteraciones del IP de la arteria uterina. Los índices vasculares APD-3D eran superiores para predecir la PE comparados con el IP de la arteria uterina al final del primer trimestre.

Odibo et al en 2011 [67] encuentran índices de vascularización APD-3D en el primer trimestre significativamente más bajos en pacientes que desarrollan preeclampsia.

Mihu et al en 2012 [79] estudiaron, a las 28, 32 y 38 semanas, a 100 gestantes normales y a 100 gestantes que desarrollaron preeclampsia, analizando sus índices de vascularización APD-3D mediante biopsia placentaria, en todas las visitas. Concluyeron que los índices de vascularización APD-3D estaban disminuidos en las gestaciones que cursaban con preeclampsia.

Chen et al en 2013 [80] estudiaron 41 gestaciones normales y 27 complicadas con preeclampsia, analizando el volumen 3D y los índices de vascularización APD-3D en toda la placenta entre la semana 27 y la 40, y concluyeron que los índices de vascularización APD-3D y el volumen placentario 3D eran menores en las pacientes que desarrollaban preeclampsia.

De Almeida et al en 2014 [81] compararon 66 gestaciones de curso normal con 62 gestaciones en las que se produjo un estado hipertensivo. Realizan una captura placentaria y analizan todo el volumen placentario 3D en paciente con una edad gestacional media de 31,8 semanas. Concluyen que el volumen placentario no disminuye de forma estadísticamente significativa en las pacientes con HTA. En cambio, el VI y el VFI se reducen de forma estadísticamente significativa en las pacientes que desarrollan un estadio hipertensivo, principalmente en las que tiene una preeclampsia sobreañadida a una HTA.

Yuan et al en 2015 [82] comparan la vascularización placentaria APD-3D en el tercer trimestre en pacientes que desarrollan complicaciones hipertensivas del embarazo con controles. Concluyen que los índices de vascularización APD-3D placentarios disminuyen en las pacientes con hipertensión, y la reducción de la perfusión placentaria fue consistente con la severidad de la enfermedad hipertensiva.

Plasencia et al en 2015 [83] comparan el volumen 3D y la vascularización placentaria APD-3D en el primer trimestre en mujeres con preeclampsia y en pacientes no afectadas por esta enfermedad. Concluyen que el volumen placentario 3D y los índices de vascularización APD-3D son más bajos en las pacientes con preeclampsia, independientemente del peso materno, la nuliparidad y la hipertensión crónica.

En la tabla 69 vemos un resumen de los resultados de los estudios previos sobre la relación entre los índices vasculares APD-3D y la enfermedad hipertensiva del embarazo.

En nuestro estudio no es posible analizar el papel predictor de los índices de vascularización placentaria APD-3D sobre el desarrollo de preeclampsia por el escaso número de casos que hemos tenido de esta complicación (1,39%).

Artículo	Técnica ecográfica	Sem	N Controle s	N Casos	VI Controle s	VI casos	P	FI control es	FI casos	p	VFI contr oles	VFI casos	p
Costa 2010 ⁷⁸	Biopsia placentaria (región media)	20-41	20	17	8,9	0,51	<0,01	31,75	23,86	<0,01	25,8	2,49	<0,01
Odibo 2011 ⁶⁷	Toda la placenta	11-14	290	30	16	13	0,04	43,4	40,3	0,05	7,4	5,4	0,004
Mihu 2012 ⁷⁹	Biopsia placentaria	28, 32 y 38 sem	100	100	8,57	7,56	<0,001	31,94	26,44	<0,001	3,41	2,46	<0,001
Chen 2013 ⁸⁰	Toda la placenta	27-40	41	27			<0,001			0,022			<0,001
De Almeida 2014 ⁸¹	Toda la placenta	Media 31,8	66	62	13,5	9,2	<0,01	43,2	43,8	0,59	6,3	4,0	<0,01
Yuan 2015 ⁸²	Biopsia placentaria (5 muestras)	Media 35	126	12	24,47	18,49	<0,001	43,89	41,50	0,62	10,47	7,55	0,014
Plasencia 2015 ⁸³	Toda la placenta	11-14	904	84	9,34	8,31	0,008	48,77	45,81	<0,01	4,65	3,93	0,004

Tabla 69. Resultados de los estudios previos sobre la relación entre los índices de vascularización APD-3D y la enfermedad hipertensiva del embarazo.

RELACIÓN DE LOS ÍNDICES VACULARES APD-3D A LO LARGO DE LA GESTACIÓN

En nuestro estudio vemos como los índices de vascularización APD-3D (índice de flujo e índice de vascularización-flujo) aumentan a lo largo de la gestación, a excepción del índice de flujo. Las pacientes con PAPP-A bajas tienen unos índices de vascularización APD-3D menores.

De forma general la PAPP-A baja se asocia con unos índices de vascularización ajustados por tiempo menores (-2,23% en el VI, -2,90% en el FI y -1,15% en el VFI). En los gráficos 56-58 podemos observar como los tres índices de vascularización son menores en las PAPP-A bajas en los 3 trimestres de gestación analizados.

APLICABILIDAD CLÍNICA

La preeclampsia, el retraso del crecimiento intrauterino y el parto prematuro son las principales causas de problemas maternos y neonatales. La detección temprana de las mujeres en situación de riesgo para el desarrollo de estos problemas podría ser de gran importancia, ya que permitiría el tratamiento profiláctico a finales del primer trimestre o, al menos, podríamos aumentar la vigilancia en los embarazos de alto riesgo. Se han realizado muchos intentos para diferenciar en el primer trimestre entre embarazos de alto y bajo riesgo para el desarrollo de este tipo de complicaciones, pero ningún marcador por si sólo es lo suficientemente sensible y específico. En nuestro estudio las pacientes con PAPP-A baja y menores índices de vascularización APD-3D placentarios en el primer trimestre tienen más probabilidad de complicaciones gestacionales como niños con bajo peso para edad gestacional al nacimiento. Creemos que los índices de vascularización APD-3D placentarios realizados durante la ecografía de primer trimestre podrían ser una nueva herramienta para predecir el riesgo de complicaciones gestacionales relacionadas con la insuficiencia placentaria, para lo cual habría que establecer unos puntos de corte en los parámetros ecográficos tridimensionales realizados en el primer trimestre.

CONCLUSIONES

Conclusiones de los OBJETIVOS PRINCIPALES:

1.1 Comparar los volúmenes y la vascularización placentaria APD-3D a lo largo de la gestación en pacientes con PAPP-A baja y en pacientes con PAPP-A normal.

- ✓ Las pacientes con PAPP-A baja se asocian con placentas más pequeñas en el primer trimestre (menor volumen placentario y menor cociente placentario).
- ✓ Las pacientes con PAPP-A baja tienen menores índices de vascularización APD-3D (tanto índice de vascularización, como índice de flujo, como índice de vascularización-flujo) en el primer y en el segundo trimestre; no siendo esto demostrable en el tercer trimestre.

1.2 Analizar la evolución de la vascularización placentaria APD-3D a lo largo de la gestación en pacientes con PAPP-A baja y PAPP-A normal.

- ✓ Los índices de vascularización APD-3D van aumentando a lo largo de la gestación en ambos grupos de pacientes (PAPP-A normal y baja), excepto el índice de flujo; pero en todo momento son significativamente menores en pacientes con PAPP-A baja.

Conclusiones de los OBJETIVOS SECUNDARIOS

2.1 Estudiar la reproducibilidad de los resultados ecográficos en los 3 trimestres.

- ✓ Los valores de los volúmenes 3D y los índices de vascularización placentarios APD-3D son reproducibles en los tres trimestres analizados, con buenos resultados de reproducibilidad intra e interobservador.

2.2 Analizar las características de las pacientes en función de la PAPP-A.

- ✓ Las características de las pacientes de nuestro estudio son similares entre los dos grupos de comparación (PAPP-A normal y baja).

2.3 Evaluar la relación entre la PAPP-A bajas y las complicaciones gestacionales.

- ✓ Hay mayor porcentaje de fetos/neonatos con bajo peso en pacientes con PAPP-A baja de forma estadísticamente significativa.
- ✓ No es posible analizar otras complicaciones gestacionales por el escaso número de casos de eventos adversos.

2.4 Determinar si las complicaciones perinatales tienen relación con la vascularización placentaria APD-3D.

- ✓ El volumen placentario 3D y los índices de vascularización placentarios APD-3D en el primer trimestre (VI y VFI) son menores en los neonatos con bajo peso de forma estadísticamente significativa.
- ✓ Las pacientes con PAPP-A baja y fetos con bajo peso al nacimiento tienen un volumen placentario y unos índices de vascularización APD-3D en el primer trimestre significativamente menores.
- ✓ No es posible analizar la relación con otras complicaciones gestacionales por el escaso número de eventos adversos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Curso teórico-práctico de ecografía SESEGO. 2ª edición. España: editorial Equim; 2012.
2. Donald I, Macvicar J, Brown TG. Investigation of abdominal masses by pulsed ultrasound. *Lancet*. 1958; 1 (7032): 1188-95.
3. Rushmer RF, Baker DW, Johnson WL, Strandness DE. Clinical applications of a transcutaneous ultrasonic flow detector. *JAMA*. 1967; 199(5): 326-8.
4. Donald School. Ecografía en Obstetricia y Ginecología. 2ª edición. España: editorial Panamericana; 2008.
5. Guimarães Filho HA, Linhares Dias da Costa L, Araújo Júnior E, Machado Nardozza LM, Martin Nowak P, Fernandes Moron A, Mattar R, Rodrigues Pires C. Placenta: angiogenesis and vascular assessment through three-dimensional power Doppler ultrasonography. *Arch Gynecol Obstet*. 2008; 277:195–200.
6. Bega G, Lev-Toaff AS, O’Kane P, Becker E, Kurtz A. Three-dimensional ultrasonography in Gynecology. Technical aspects and clinical applications. *Journal Ultrasound Med*. 2003; 22: 1249-1269.
7. Nelson TR, Pretorius DH, Hull A, Riccabona M, Sklansky MS, James G. Sources and impact of artefacts on clinical three-dimensional ultrasound imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2000; 16: 374-383.
8. Mercé LT, Barco MJ, Bau S. Reproducibility of the study of placental vascularization by three-dimensional Power Doppler. *J Perinat Med*. 2004; 32: 228–233
9. Nowak PM, Nardozza LM, Araujo Júnior E, Rolo LC, Moron AF. Comparison of placental volume in early pregnancy using multiplanar and VOCAL methods. *Placenta*. 2008; 29(3): 241-5.
10. Yigiter AB, Kavak YN, Durukan B, Isci H, Uzuner A, Uyar E, Gokaslan H. Placental volume and vascularization flow indices by 3D Power Doppler US using VOCAL technique and correlation with IGF-1, free beta-hCG, PAPP-A, and uterine artery Doppler at 11–14 weeks of pregnancy. *J Perinat Med*. 2011; 39: 137–141
11. Kyei-Mensah A, N Maconochie, J Zaidi, R Pittrof, A Shaker, S Campbell. Transvaginal three-dimensional ultrasound: reproducibility of ovarian and endometrial volume measurements. *Fertil Steril*. 1996; 66: 718-22

12. Salim R, Woelfer B, Backos M, Regal L, Jurkovic D. Reproducibility of three dimensional ultrasound diagnosis of congenital uterine anomalies. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2003; 21: 578-82.
13. Mercé L, Gómez B, Engels V, Bau S, Bajo JM. Intraobserver and interobserver reproducibility of ovarian volumen, antral follicle count, and vascularity indices obtained with transvaginal 3-Dimensional Ultrasonography, Power Doppler Angiography, and the virtual organ computer-aided analysis imaging program. *J Ultrasound Med.* 2005; 24: 1279-1287.
14. Bujold E, Effendi M, Girard M, Gouin K, Forest JC, Couturier B, et al. Reproducibility of first trimester three-dimensional placental measurements in the evaluation of early placental insufficiency. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009; 31(12):1144-1148.
15. Huster KM, Haas K, Schoenborn J, McVean D, Odibo AO. Reproducibility of placental volume and vasculature indices obtained by 3-dimensional Power Doppler sonography. *J Ultrasound Med.* 2010; 29(6):911-6.
16. Jones NW, Raine-Fenning NJ, Mousa HA, Bradley E, Bugg GJ. Evaluating the intra- and interobserver reliability of three-dimensional ultrasound and Power Doppler angiography (3D-PDA) for assessment of placental volume and vascularity in the second trimester of pregnancy. *Ultrasound Med Biol.* 2011; 37(3):376-85.
17. Noguchi J, Hata K, Tanaka H, Hata T. Placental vascular sonobiopsy using three-dimensional Power Doppler ultrasound in normal and growth restricted fetuses. *Placenta.* 2009; 30(5): 391-7.
18. Lai PK, Wang YA, Welsh AW. Reproducibility of regional placental vascularity/perfusion measurement using 3D Power Doppler. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2010; 36(2): 202-9.
19. Jones NW, Raine-Fenning NJ, Bradley E, Bugg G. Placental 3-D Power Doppler angiography--regional variation and reliability of two ultrasonic sphere biopsy techniques. *Ultrasound Med Biol.* 2011; 37(3): 364-75.
20. Guimarães Filho HA, Mattar R, Araujo Júnior E, da Costa LL, de Mello Junior CF, Nardoza LM, Nowak PM, Moron AF. Reproducibility of three-dimensional Power Doppler placental vascular indices in pregnancies between 26 and 35 weeks. *Arch Gynecol Obstet.* 2011; 283(2):213-7.

21. Martins WP, Lima JC, Welsh AW, Araujo Júnior E, Miyague AH, Filho FM, Raine-Fenning NJ. Three-dimensional Doppler evaluation of single spherical samples from the placenta: intra- and interobserver reliability. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2012; 40(2):200-6.
22. Morel O, Grangé G, Fresson J, Schaaps JP, Foidart JM, Cabrol D, Tsatsaris V. Vascularization of the placenta and the sub-placental myometrium: feasibility and reproducibility of a three-dimensional Power Doppler ultrasound quantification technique. A pilot study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011;24(2):284-90.
23. Larsen ML, Naver KV, Kjaer MM, Jorgensen FS, Nilas L. Reproducibility of 3-Dimensional Ultrasound Measurements of Placental Volume at Gestational Ages 11 - 14 Weeks. *Facts Views Vis Obgyn.* 2015;7(4):203-209.
24. Lecarpentier E, Fournier T, Guibourdenche J, Gil S, Tsatsaris V. La placenta humana. *EMC-Ginecología-Obstetricia.* Vol 51, nº3, septiembre 2015.
25. Benirschke K, Kaufmann P. *Pathology of the human placenta.* New York: Springer; 2000.
26. Brosebs IA, Robertson WB, Dixon HG. The role of the spiral arteries in the pathogenesis of pre-eclampsia. *J Pathol.* 1970;101 (4): Pvi.
27. Herraiz I, Galindo A. *Actualización en predicción y diagnóstico de la preeclampsia.* Madrid; 2015.
28. Campbell S. Placental vasculature as visualized by 3D Power Doppler angiography and 3D color Doppler imaging. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30: 917-920.
29. Blanckburn ST. Prenatal period and placental physiology. En Blackburn ST, editor. *Maternal, fetal, neonatal physiology. A clinical perspective.* St Louis: Saunders; 2003. p67-129.
30. Odibo AO, Zhong Y, Longtine M, Tuuli M, Odibo L, Cahill AG, Macones GA, Nelson DM. First-trimester serum analytes, biophysical tests and the association with pathological morphometry in the placenta of pregnancies with preeclampsia and fetal growth restriction. *Placenta.* 2011; 32(4): 333–338.

31. Rizzo G, Silvestri E, Capponi A, Servadei F, Pietrolucci ME, Capece A, Pisa R, Arduini D. Histomorphometric characteristics of first trimester chorionic villi in pregnancies with low serum pregnancy-associated plasma protein-A levels: relationship with placental three-dimensional Power doppler ultrasonographic vascularization. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2011; 24(2): 253–257.
32. Duan J, Chabot-Lecoanet AC, Perdriolle-Galet E, Christov C, Hossu G, Cherifi A, Morel O. Utero-placental vascularization in normal and preeclamptic and intrauterine growth restriction pregnancies: third trimester quantification using 3D Power Doppler with comparison to placental vascular morphology (EVUPA): a prospective controlled study. *BMJ Open.* 2016;6(3):e009909.
33. Savasan ZA, Goncalves LF, Bahado-Singh RO. Second- and third-trimester biochemical and ultrasound markers predictive of ischemic placental disease. *Semin Perinatol.* 2014; 38(3):167-76.
34. Hafner E, Metzenbauer M, Stümpflen I, Waldhör T. Measurement of placental bed vascularization in the first trimester, using 3D-Power-Doppler, for the detection of pregnancies at-risk for fetal and maternal complications. *Placenta.* 2013; 34: 892-898.
35. Defectos del crecimiento fetal. Documento de consenso de la SEGO [internet]; 2014. En: <http://www.gapsego.com/categoria-consenso/medicinaperinatal/>
36. Crecimiento intrauterino restringido. Protocolo de la SEGO [internet]; 2009. En: <http://www.gapsego.com/categoria-consenso/medicinaperinatal/>
37. Rizzo G, Capponi A, Pietrolucci ME, Capece A, Arduini D. First-trimester placental volume and vascularization measured by 3-dimensional Power Doppler sonography in pregnancies with low serum pregnancy- associated plasma protein A Levels. *J Ultrasound Med.* 2009; 28: 1615–1622.
38. Hui L, Challis D. Diagnosis and management of fetal growth restriction: the role of fetal therapy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008; 22:139–158.

39. Mayhew TM, Charnock-Jones DS, Kaufmann P. Aspects of human fetoplacental vasculogenesis and angiogenesis. III. Changes in complicated pregnancies. *Placenta*. 2004; 25:127-139.
40. Kingdom JC, Huppertz B, Seaward G, Kaufmann P. Development of the placental villous tree and its consequences for fetal growth. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2000; 92: 35–43.
41. Breeze AC, Lees CC. Prediction and perinatal outcomes of fetal growth restriction. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2007; 12:383–397.
42. Garite TJ, Clark R, Thorp JA. Intrauterine growth restriction increases morbidity and mortality among premature neonates. *Am J Obstet Gynecol*. 2004; 191:481-487.
43. Jarvis S, Glinianaia SV, TorrioliMG, Platt MJ, MiceliM, Jouk PS, Johnson A, Hutton J, Hemming K, Hagberg G, et al. Cerebral palsy and intrauterine growth in single births: European collaborative study. *Lancet*. 2003; 362:1106–1111.
44. Barker DJ. Adult consequences of fetal growth restriction. *Clin Obstet Gynecol*. 2006; 49:270–283.
45. Yliniemi A, Makikallio K, Korpimäki T, Kouru H, Marttala J, Ryyänen M. Combination of PAPP_A, fhCG β , AFP, PIGF, sTNFR1, and Maternal Characteristics in Prediction of Early-onset Preeclampsia. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2015; 11 (9):13-20.
46. Trastornos hipertensivos del embarazo. Protocolo de la SEGO [internet]; 2006. En: <http://www.gapsego.com/categoria-consenso/medicinaperinatal/>
47. Meekins JW, Pignenborg R, Hassens M, McFadyen IR, van Asshe A. A study of placental bed spiral arteries and trophoblast invasion in normal and severe pre-eclamptic pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol*. 1994;101:669-674.
48. Hubel CA. Oxidative stress in the pathogenesis of pre-eclampsia. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1999;222:222-235.

49. Guiot C, Gagliotti P, Oberto M, Piccoli E, Rosato R, Todros T. Is three-dimensional Power Doppler ultrasound useful in the assessment of placental perfusion in normal and growth-restricted pregnancies? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31: 171-176.
50. Papageorghiou AT, Yu CK, Cicero S, Bower S, Nicolaides KH. Second-trimester uterine artery Doppler screening in unselected populations: a review. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2002;12:78–88.
51. Martin AM, Bindra R, Curcio P, Cicero S, Nicolaides KH. Ltd Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler at 11–14 weeks of gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2001; 18: 583–586
52. Carter EB, Goetzing K, Tuuli MG, Odibo L, Cahill AG, Macones GA, Odibo AO. Evaluating the Optimal Definition of Abnormal First-Trimester Uterine Artery Doppler Parameters to Predict Adverse Pregnancy Outcomes. *J Ultrasound Med.* 2015;34(7):1265-1269.
53. Gómez O, Figueras F, Martinez JM, Del Rio M, Palacio M, Eixarch E, Puerto B, Coll O, Cararach V, Vanrell A. Sequential changes in uterine artery blood flow pattern between the first and second trimesters of gestation in relation to pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 28: 802–808.
54. Rodriguez A, Tuuli MG, Odibo AO. First-, Second-, and Third-Trimester Screening for Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *Clin Lab Med.* 2016;36(2):331-351.
55. Kupesic S, Bekavac I, Bjelos D, Kurjak A. Assessment of endometrial receptivity by transvaginal color Doppler and three-dimensional Power Doppler ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization procedures. *J. Ultrasound Med.* 2001; 20: 125-134.
56. De Paula CSF, Ruano R, Campos JADB, Zugaib M. Quantitative analysis of placental vasculature by three-dimensional Power Doppler ultrasonography in normal pregnancies from 12 to 40 weeks of gestation. *Placenta.* 2009; 30: 142-148.

57. de Paula CF, Ruano R, Campos JA, Zugaib M. Placental volumes measured by 3-dimensional ultrasonography in normal pregnancies from 12 to 40 weeks' gestation. *J Ultrasound Med.* 2008;27(11):1583-1590.
58. Metzenbauer M, Hafner E, Hoefinger D, Schuchter K, Stangl G, Ogris E, Philipp K. Three-dimensional ultrasound measurement of the placental volume in early pregnancy: method and correlation with biochemical placenta parameters. *Placenta.* 2001;22:602–605.
59. Pala HG, Artunc Ulkumen B, Uyar Y, Koyuncu FM, Bulbul Baytur Y. Three-dimensional placental volume and mean grey value: Normal ranges in a Turkish population and correlation with maternal serum biochemistry and Doppler parameters. *J Obstet Gynaecol.* 2014;25:1-4.
60. Hafner E, Metzenbauer M, Höfingler D, Stonek F, Schuchter K, Waldhör T, Philipp K. Comparison between three-dimensional placental volume at 12 weeks and uterine artery impedance/notching at 22 weeks in screening for pregnancy-induced hypertension, pre-eclampsia and fetal growth restriction in a low-risk population. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2006; 27:652-657.
61. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. Placental vascularization measured by three-dimensional Power Doppler ultrasound at 11 to 13+6 weeks' gestation in normal and aneuploidy fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007;30:259-262.
62. Zalud I, Shana S. Evaluation of the utero-placental circulation by three-dimensional Doppler ultrasound in the second trimester of normal pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2007;20:299-305.
63. Mercé LT, Barco MJ, Bau S, Kupesic S, Kurjak A. Assessment of placental vascularization by three-dimensional Power Doppler “vascular biopsy” in normal pregnancies. *Croat Med J.* 2005;46:765-771.

64. Tuuli MG, Houser M, Odibo L, Huster K, Macones GA, Odibo AO. Validation of placental vascular sonobiopsy for obtaining representative placental vascular indices by three-dimensional Power Doppler ultrasonography. *Placenta*. 2010;31:192-196.
65. Hannaford KE, Tuuli M, Goetzinger KR, Odibo L, Cahill AG, Macones G, Odibo AO. First-trimester 3-dimensional Power Doppler placental vascularization indices from the whole placenta versus the placental bed to predict preeclampsia: does pregnancy-associated plasma protein A or uterine artery Doppler sonography help? *J Ultrasound Med*. 2015;34(6):965-970.
66. Hafner E, Metzenbauer M, stümpflen I, Waldhör T, Philipp K. First trimester placental and myometrial blood perfusion measured by 3D Power Doppler in normal and unfavourable outcome pregnancies. *Placenta*. 2010;31:756-763.
67. Odibo AO, Goetzinger KR, Huster KM, Christiansen JK, Odibo L, Tuuli MG. Placental volume and vascular flow assessed by 3D Power Doppler and Adverse pregnancy outcomes. *Placenta*. 2011; 32(3): 230–234.
68. Quant HS, Sammel MD, Parry S, Schwartz N. Second-Trimester 3-Dimensional Placental Sonography as a Predictor of Small-for-Gestational-Age Birth Weight. *J Ultrasound Med*. 2016;35(8):1693-1702.
69. Law LW, Leung TY, Sahota DS, CHAN LW, FUNG TY, Lau TK.†Which ultrasound or biochemical markers are independent predictors of small-for-gestational age? *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2009; 34: 283–287.
70. Farina A. Systematic review on first trimester three-dimensional placental volumetry predicting small for gestational age infants. *Prenat Diagn*. 2016;36(2):135-141.
71. Yu CH, Chang CH, Ko HC, Chen WC, Chang FM. Assessment of placental fractional moving blood volume using quantitative three-dimensional Power Doppler ultrasound. *Ultrasound Med Biol*. 2003;29(1):19-23.

72. Luria O, Barnea O, Shalev J, Barkat J, Kovo M, Golan A, et al. Two dimensional and three-dimensional Doppler assessment of fetal growth restriction with different severity and onset. *Prenat Diagn.* 2012; 32(12):1174-1180.
73. Molnár A, Surányi A, Nyári T, Németh G, Pál A. Examination of placental three-dimensional Power Doppler indices and perinatal outcome in pregnancies complicated by intrauterine growth restriction. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015; 129: 5–8.
74. Pomorski M, Zimmer M, Florjanski J, Michniewicz J, Wiatrowski A, Fuchs T, et al. Comparative analysis of placental vasculature and placental volume in normal and IUGR pregnancies with the use of three-dimensional Power Doppler. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 285(2):331-7.
75. Artunc Ulkumen B, Pala HG, Uyar Y, Koyuncu FM, Bulbul Baytur Y. The alteration in placental volume and placental mean grey value in growth restricted pregnancies assessed by 3D ultrasound (Growth Restriction & 3D Ultrasonography). *J Obstet Gynaecol.* 2014: 1-4.
76. Abulé RM, Bernardes LS, Doro GF, Miyadahira S, Francisco RP. Reduced placental volume and flow in severe growth restricted fetuses. *Clinics (Sao Paulo).* 2016;71(6):332-337.
77. Farina A. Placental vascular indices (VI, FI and VFI) in intrauterine growth retardation (IUGR). A pooled analysis of the literature. *Prenat Diagn.* 2015; 35(11):1065-1072.
78. Costa J, Rice H, Cardwell C, Hunter A, Ong S. An assessment of vascularity and flow intensity of the placenta in normal pregnancy and pre-eclampsia using three-dimensional ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2010; 23(8):894-899.
79. Mihiu CM, Drugan T, Mihiu D. Contribution of 3D Power Doppler ultrasound to the evaluation of placental circulation in normal pregnancies and pregnancies complicated by preeclampsia. *J Perinat Med.* 2012; 40(4):359-364.

80. Chen CY, Wang KG, Chen CP. Alteration of vascularization in preeclamptic placentas measured by three-dimensional Power Doppler ultrasound. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2013; 26(16):1616-1622.
81. de Almeida Pimenta EJ, Silva de Paula CF, Duarte Bonini Campos JA, Fox KA, Francisco R, Ruano R, Zugaib M. Three-dimensional sonographic assessment of placental volume and vascularization in pregnancies complicated by hypertensive disorders. *J Ultrasound Med.* 2014; 33(3):483-491.
82. Yuan T, Zhang T, Han Z. Placental vascularization alterations in hypertensive disorders complicating pregnancy (HDCP) and small for gestational age with HDCP using three-dimensional Power Doppler in a prospective case control study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2015; 15:240.
83. Plasencia W, González-Dávila E, González Lorenzo A, Armas-González M, Padrón E, González-González NL3. First trimester placental volume and vascular indices in pregnancies complicated by preeclampsia. *Prenat Diagn.* 2015; 35(12):1247-1254.
84. Dugoff L, Hobbins JC, Malone FD, Porter F, Luthy D, Comstock CH, et al. First-trimester maternal serum PAPP-A and free-beta subunit human chorionic gonadotropin concentrations and nuchal translucency are associated with obstetric complications: A population-based screening study (The FASTER Trial). *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191: 1446-1451
85. Pilalis A, Souka AP, Antsaklis P, Daskalakis G, Papantoniou N, Mesogitis S, Antsaklis A. Screening for pre-eclampsia and fetal growth restriction by uterine artery Doppler and PAPP-A at 11–14 weeks' gestation. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2007; 29: 135–140.
86. Ong CYT, Liao AW, Spencer K, Munim S, Nicolaides KH. First trimester maternal serum free β human chorionic gonadotrophin and pregnancy associated plasma protein A as predictors of pregnancy complications. *BJOG.* 2000; 107: 1265-1270.

87. Spencer K, Cowans NJ, Avgidou K, Molina F, Nicolaides KH. First-trimester biochemical markers of aneuploidy and the prediction of small-for-gestational age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008; 31: 15-19.
88. Spencer K, Yu CK, Cowans NJ, Otiqbah C, Nicolaides KH. Prediction of pregnancy complications by first-trimester maternal serum PAPP-A and free beta-hCG and with second-trimester uterine artery Doppler. *Prenat Diagn.* 2005; 25:949–953.
89. Krantz D, Goetzl L, Simpson JL, Thom E, Zachary J, Hallahan TW, Silver R, Pergament E, Platt LD, Filkins K, et al. Association of extreme first-trimester free human chorionic gonadotropin-beta, pregnancy-associated plasma protein A, and nuchal translucency with intrauterine growth restriction and other adverse pregnancy outcomes. *Am J Obstet Gynecol.* 2004; 191:1452–1458.
90. Yaron Y, Heifetz S, Ochshorn Y, Lehavi O, Orr-Urtreger A. Decreased first trimester PAPP-A is a predictor of adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn.* 2002; 22(9):778-782.
91. Smith GCS, Stenhouse EJ, Crossley JA, Aitken DA, Cameron AD, Connor JM. Early pregnancy levels of pregnancy associated plasma protein A and the risk of intrauterine growth restriction, premature birth, preeclampsia, and stillbirth. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 1762-1767.
92. Tul N, Pusenjak S, Osredkar J, Spencer K, Novak-Antolic Z. Predicting complications of pregnancy with first-trimester maternal serum free-betaHCG, PAPP-A and inhibin-A. *Prenat Diagn.* 2003; 23(12):990-996.
93. Rizzo G, Capponi A, Cavicchioni O, Vendola M, Arduini D. First trimester uterine Doppler and three-dimensional ultrasound placental volume calculation in predicting pre-eclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008; 138: 147–151.
94. Chang Y, Chen X, Cui HY, Li X, Xu YL. New Predictive Model at 11+0 to 13+6 Gestational Weeks for Early-Onset Preeclampsia With Fetal Growth Restriction. *Reprod Sci.* 2016; 27.

95. Ecografía del primer trimestre. Protocolo de la SEGO [internet]; 2015. En: <http://www.gapsego.com/categoria-consenso/medicinaperinatal/>
96. Cabezas López E, Martínez-Payo C, Engels Calvo V, San Frutos Llorente L, Pérez-Medina T. Reproducibility of first trimester three-dimensional placental measurements. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 201:156-160.
97. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet.* 1986; 1: 307-310.
98. Kottner J, Audigé L, Brorson S, Donner A, Gajewski BJ, Hróbjartsson A, Roberts C, Shoukri M, Streiner DL. Guidelines for Reporting Reliability and Agreement Studies (GRRAS) were proposed. *J Clin Epidemiol.* 2011; 64(1):96-106.
99. Coelho Neto MA, Roncato P, Nastri CO, Martins WP. True reproducibility of ultrasound techniques (TRUST): systematic review of reliability studies in obstetrics and gynecology. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015; 46: 14-20.
100. Martins WP, Nastri CO. Interpreting reproducibility results for ultrasound measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014; 43: 479-480.
101. Sabour S. Reproducibility of first trimester three-dimensional placental measurements; a methodological issue. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 205:189.
102. Cabezas E, Engels V, Royuela A, Martínez-Payo C, San Frutos L, Pérez-Medina T. Authors' Response: Reproducibility of first trimester three-dimensional placental measurements: a methodological issue. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016; 205:189-190.
103. Burstein E, Sheiner E, HersHKovitz R. Three-dimensional placental volumen measurements between 11 and 13 weeks' gestation. *Am J Perinatol.* 2009; 26: 169-171.